



HAL
open science

Mémoire et sclérose en plaques

Amaya Saenz

► **To cite this version:**

Amaya Saenz. Mémoire et sclérose en plaques. Psychologie. Université Charles de Gaulle - Lille III, 2014. Français. NNT : 2014LIL30055 . tel-01233817

HAL Id: tel-01233817

<https://theses.hal.science/tel-01233817>

Submitted on 25 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE LILLE 3 - U.F.R. DE PSYCHOLOGIE

Ecole doctorale : Sciences de l'Homme et de la Société

Thèse présentée par

Amaya Saenz

En vue de l'obtention du grade de

Docteur de l'Université de Lille 3

Spécialité : *Psychologie*

MEMOIRE ET SCLEROSE EN PLAQUES



Soutenue publiquement le 17 décembre 2014

Devant un jury composé du :

Pr. Séverine Samson, Université de Lille 3 (Directrice de thèse)

Dr Nathalie Ehrlé, Université de Lille 3 et CHU de Reims (Co-Directrice de thèse)

Pr. Lilianne Manning, Université Louis-Pasteur, Strasbourg (Rapporteur)

Pr. Bruno Stankoff, Université Pierre et Marie-Curie, Paris (Rapporteur)

Pr. Serge Bakchine, Service de Neurologie, CHU de Reims (Président)

Remerciements

En préambule, j'adresse mes plus sincères remerciements à l'ensemble du jury de me faire l'immense honneur d'expertiser ce travail de thèse. Je remercie le Professeur Serge Bakchine d'avoir accepté de présider le jury, ainsi que les Professeurs Lilianne Manning et Bruno Stankoff pour leur implication en tant que rapporteurs.

J'exprime par ailleurs une grande reconnaissance à mes directrices, le Professeur Séverine Samson et le Docteur Nathalie Ehrlé.

Merci à Nathalie Ehrlé pour sa pédagogie et sa persévérance à m'élever scientifiquement, depuis 6 années déjà. Merci de m'avoir insufflé le souci du détail, la remise en question, la conviction que l'évolution est toujours possible, au-delà des sentiers battus. De même, je dois une profonde gratitude à Séverine Samson, pour sa contribution essentielle et sa sollicitude. Son dévouement à la recherche m'a inspirée.

Cette riche expérience m'a confortée dans ce que j'aspirais à faire : de la recherche au service de la clinique.

Je tiens également à remercier le Professeur Serge Bakchine, qui m'a ouvert les portes de son Service de Neurologie de l'Hôpital Maison-Blanche de Reims. De même, j'exprime ma reconnaissance à tous les neurologues qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse. J'ai ainsi pu accomplir mes recherches et m'épanouir sur le terrain.

Merci aussi à ce beau duo formé par Karine et Valérie, deux infirmières qui m'ont offert un accueil des plus chaleureux et qui se sont spontanément adaptées à ma présence, quasi-quotidienne. Grâce à elles, j'ai exercé mes passations auprès des patients dans des conditions privilégiées.

Un grand merci à Clément Planchou pour avoir mis ses compétences et sa voix au service des enregistrements audio nécessaires au matériel de passation.

Il m'est impossible d'oublier mes collègues. Alice, Amandine, Audrey et Sandra, vous m'avez chaque fois écoutée avec bienveillance. Ces moments partagés autour d'un café m'ont été d'un grand soutien.

Il y a aussi toutes ces personnes qui ont œuvré dans l'ombre pour le recrutement des participants sains. Une mention particulière à Marie-Pierre Schmitt, Sandra Desdouits et Sonia Bruhammer, qui ont consacré beaucoup de leur temps pour me prêter main forte.

Aux patients et volontaires contrôles, je vous remercie de l'énergie que vous avez consacrée pour ce projet, dans un soutien réciproque.

A vous chers patients, qui m'avez accordé du temps : *« On dit que le temps change les choses mais en réalité, nous devons changer les choses nous-mêmes ».*

A l'heure d'écrire les dernières lignes de ce manuscrit, je tiens à remercier mes proches.

A ma famille toute entière, qui a assuré le soutien affectif de ce travail doctoral et a fait preuve d'une patience exemplaire. Vous m'avez attendue, vous y avez cru. Vous êtes une ressource inépuisable. Cette thèse n'aurait pas eu la même valeur sans vous.

De ma mère, je retiendrais cette phrase de connivence : « *Qu'importe si c'est juste un détail, pourvu que ce soit un détail juste* ».

A mon grand-père, ce basque, qui nous a quittés il y a peu et à qui je dois mon caractère déterminé. Je lui dédie cet aboutissement (« *Wish you were here ...* »).

Quant aux amis qui ont marché à mes côtés, j'adresse un merci singulier à chacun d'eux.

Sandra, il y a cet arbre, cette amitié devenue essentielle. Tu étais là. Merci pour ta bonne humeur et ta constance infaillibles. Ton oreille attentive a résisté à l'adversité.

Je termine ces remerciements avec toi Romain, mon pilier. Nous menons l'Odysée. Tu l'avais dit, souviens-toi. Il est inutile de préciser ce que ce simple merci signifie.

La mémoire épisodique, cette « véritable merveille de la nature »

(Tulving, 2002)

TABLE DES MATIERES

PREAMBULE	7
CONSIDERATIONS THEORIQUES.....	11
LA MEMOIRE EPISODIQUE	13
A. CONCEPTIONS DICHOTOMIQUES DE LA MEMOIRE A LONG TERME.....	13
1. Mémoire épisodique versus mémoire sémantique	13
2. Mémoire déclarative versus mémoire procédurale.....	14
3. Mémoire explicite versus mémoire implicite.....	14
B. MODELES D'ORGANISATION HIERARCHIQUE.....	15
C. LA MEMOIRE EPISODIQUE : CONSCIENCE ET CONTEXTE.....	16
D. LA MEMOIRE EPISODIQUE : PROCESSUS ET PARADIGMES	17
1. Une mémoire, des processus.....	17
2. Le paradigme « Remember/Know »	18
3. Le principe de spécificité de l'encodage	19
4. La théorie des niveaux de traitement et du double codage	21
E. MEMOIRE EPISODIQUE ET NEURO-IMAGERIE	22
1. Rôle des structures temporales médianes.....	23
2. Rôle du cortex préfrontal et des structures pariétales.....	24
LA SCLEROSE EN PLAQUES	27
A. GENERALITES	27
B. LES TROUBLES COGNITIFS	31
1. Description générale	31
2. La vitesse de traitement de l'information.....	33
a. Ralentissement dans la SEP	33
b. Vitesse de traitement et fonctions exécutives inter-connectés dans la SEP ?	35
c. Vitesse de traitement et mémoire épisodique verbale	36
TROUBLES DE LA MEMOIRE DANS LA SEP : QUE SAIT-ON ?.....	39
EXPLORATION DE LA MEMOIRE DE TRAVAIL DANS LA SEP	43
<i>ARTICLE 1 : Short-term memory impairment sparing the central executive in relapsing-remitting multiple sclerosis?</i>	46
EXPLORATION DE LA MEMOIRE EPISODIQUE DANS LA SEP	59
<i>ARTICLE 2 : Atteinte de la mémoire épisodique verbale dans la sclérose en plaques :</i> <i>Revue critique des processus cognitifs concernés et de leur exploration.....</i>	59

PARTIE EXPERIMENTALE	107
Introduction	109
<i>ARTICLE 3 : Abnormal long-term episodic memory profiles in multiple sclerosis?</i>	111
<i>ARTICLE 4 : Improved learning with short supplementary delays in a subgroup of relapsing-remitting patients with multiple sclerosis</i>	121
<i>ARTICLE 5 : Sclérose en plaques rémittente et erreurs de la source : bénéfice d'allongements temporels appliqués au California Verbal Learning Test</i>	151
 DISCUSSION.....	 185
Une approche des profils cognitifs de la SEP	187
Une approche par processus	191
Contributions psychométriques	195
Spécificités cognitives de la SEP ?.....	197
Limites et perspectives	201
CONCLUSION	204
 REFERENCES	 207
 ANNEXES.....	 249
Feuilles de cotation CVLT PARALLELE.....	251
Exemplaires issus de la Grober visuelle	255
Article publié en 2012 dans <i>The European Journal of Neurology</i>	257

- PREAMBULE -

« *Observer attentivement, c'est se rappeler distinctement* » écrivait Edgar Allan Poe (Histoires extraordinaires). Observer attentivement un patient, c'est aussi améliorer son diagnostic et sa prise en charge, pourrions-nous ajouter.

Cette thèse de neuropsychologie clinique porte sur les capacités mnésiques de patients atteints de sclérose en plaques (SEP). Une ligne conductrice concerne la description des symptômes cognitifs et la possibilité de dissocier au mieux les nombreux processus impliqués dans la mémoire, mémoire de travail et mémoire épisodique verbale, lors de l'évaluation neuropsychologique.

En guise d'introduction, une présentation des conceptions théoriques associées au système de mémoire épisodique inaugurera le premier chapitre de cette thèse. Nous détaillerons plus particulièrement le modèle de Tulving (1995, 2001), celui-ci fournissant la structure conceptuelle de nos travaux sur la mémoire épisodique. Cette fonction sera ensuite exposée à la lumière des processus et soubassements neuro-anatomiques qui la gouvernent. Le second chapitre de cette introduction sera consacré à la SEP, affection neurologique sur laquelle nous avons mené ces recherches. Nous décrirons d'abord ses caractéristiques épidémiologiques, neurologiques puis cognitives générales, avant de nous attarder sur le ralentissement, qui constitue un trait caractéristique de la SEP. En harmonie avec nos explorations expérimentales, les travaux menés dans cette pathologie sur les intrications entre vitesse de traitement et fonctions supérieures seront développés.

Cette introduction permettra d'esquisser un portrait cognitif de la SEP à partir des travaux conduits depuis les années 1990, début d'un véritable intérêt scientifique pour cette thématique. Un certain nombre de caractéristiques communément acceptées seront ainsi définies. Toutefois, il semble que ces données méritent d'être questionnées, en raison essentiellement d'un manque de modélisation cognitive du fonctionnement cérébral sous-jacent. Cette faiblesse méthodologique et théorique entraîne certains biais, contaminant l'identification des troubles rencontrés dans la SEP et, de ce fait, l'évaluation de leur prévalence.

La première partie illustre ces biais conceptuels à l'aide de deux travaux. Un article inaugural publié dans le *Journal of Neurology and Neurophysiology* concernant la mémoire de travail, sera intégré après une brève introduction théorique. Basé sur le modèle de Baddeley et Hitch (2000), les résultats de cette étude permettent de nuancer l'atteinte classiquement décrite de ce système de mémoire dans la SEP, une relative préservation de l'administrateur central étant rapportée en comparaison de l'atteinte des deux systèmes esclaves. Dans le même esprit, une revue critique étayée de la littérature portant sur la mémoire épisodique verbale dans la SEP a

été réalisée, faisant l'objet d'un article actuellement soumis à la *Revue Neurologique*. Nous nous sommes focalisés dans cet article sur les processus de mémoire et la façon dont ils ont été explorés dans cette affection pour synthétiser les connaissances actuellement à notre disposition dans ce domaine.

Une seconde partie expérimentale, fondée sur une approche cognitiviste de la mémoire épisodique verbale, abordera la question des profils d'atteintes mnésiques dans la SEP. Cette recherche, publiée dans le premier numéro du *Journal of Multiple Sclerosis*, montre l'hétérogénéité des processus atteints dans cette affection neurologique et permet également de démontrer l'existence d'un profil particulier d'évolution à long terme dans la SEP. Ayant interprété ce profil en relation avec la vitesse de traitement, nous avons testé cette hypothèse par une méthodologie complémentaire en insérant des délais supplémentaires lors de l'apprentissage d'une liste de mots (California Verbal Learning Test, CVLT). Les bénéfices d'une telle manipulation expérimentale sont rapportés dans un article en préparation dans lequel nous avons comparé les performances de patients SEP et de participants sains jeunes et âgés obtenues avec le CVLT, administré dans sa version originale ainsi qu'avec des délais entre les rappels. Afin de contrôler le plus strictement possible les performances selon l'absence ou la présence de délais, nous avons choisi d'effectuer des comparaisons intra-individuelles entre les deux conditions. Ceci nous a contraints à créer une version parallèle du CVLT. La méthodologie psychométrique sera décrite dans un dernier article également en préparation. Celui-ci nous donnera l'occasion d'aborder une autre facette de la mémoire épisodique de la SEP concernant la mémoire de la source.

Une discussion générale permettra de commenter les principaux résultats de cette thèse et d'évoquer certains points transversaux à ces études. Les limites et perspectives concluront cet exposé.

- CONSIDERATIONS THEORIQUES -

CHAPITRE 1

LA MEMOIRE EPISODIQUE

De tous temps, la mémoire alimente les débats. « *La mémoire* », c'est ainsi que le langage commun la désigne, mais c'est au pluriel que nous devrions l'accorder. La fin du XIX^{ème} siècle a en effet marqué un tournant dans l'étude scientifique de cette fonction cognitive, qui n'avait jusqu'ici été abordée que d'un point de vue philosophique. Bien qu'Ebbinghaus (1885) soit historiquement considéré comme le pionnier de la recherche expérimentale sur la mémoire (voir Nicolas, 1992), c'est James (1890) qui proposa le premier de scinder la mémoire en deux systèmes : la mémoire *primaire*, à capacité de stockage limitée, et la mémoire *secondaire*, présumée illimitée. Le modèle de Broadbent (1958) reprendra dès la moitié du XX^{ème} siècle l'idée d'une mémoire multiple en distinguant deux concepts : la mémoire *à court terme* et la mémoire *à long terme*. Cette démarche consistant à se positionner contre une vision monolithique de la fonction mnésique marquera un point d'ancrage dans le développement de la littérature scientifique sur la mémoire.

A. CONCEPTIONS DICHOTOMIQUES DE LA MEMOIRE A LONG TERME

1. *Mémoire épisodique versus mémoire sémantique*

Le système de mémoire épisodique a dans un premier temps été introduit et modélisé au sein de conceptions dichotomiques de la mémoire à long terme. Tulving (1972) a initialement proposé de distinguer la mémoire *épisodique* de la mémoire *sémantique*. La mémoire sémantique y est conçue comme la mémoire du langage, des concepts et de leur signification. La définition de la mémoire sémantique s'est depuis étendue à une mémoire de faits généraux, de connaissances langagières, culturelles, de savoirs que nous avons sur nous-mêmes (date de naissance par exemple) et sur le monde. Leur acquisition n'est pas indexée dans un contexte donné. Nous savons par exemple qui est Victor Hugo mais nous ne sommes pas en mesure d'inférer comment, où et quand nous l'avons su. C'est « savoir sans se souvenir ». Contrairement à cette dernière, la mémoire épisodique est contextuelle, émotionnelle et

subjective. Elle serait en charge d'enregistrer les événements personnellement vécus en mémoire à long terme.

2. Mémoire déclarative versus mémoire procédurale

En 1980, Cohen et Squire introduiront les concepts de mémoire *déclarative* et de mémoire *procédurale* (non-déclarative). La mémoire déclarative, associée à une mémoire du « *knowing that* » (savoir quoi) englobe des informations concernant des faits, des événements, des définitions, des représentations imagées et sémantiques, toutes sortes d'informations verbalisables et consciemment récupérables. Elle regroupe la mémoire épisodique et sémantique. La mémoire procédurale, mémoire du « *knowing how* » (savoir comment), y est conçue comme relativement autonome et impliquée dans des actions (par exemple faire du vélo). C'est la mémoire des savoir-faire, des habiletés motrices et gestes automatisés qui semble préservée dans les cas d'amnésie. Cette hypothèse a été émise à partir d'observations menées sur des cas d'amnésies permanentes (Cohen & Squire, 1980), transitoires (Eustache et al., 1997) ou encore dans la maladie d'Alzheimer (Desgranges et al., 1998). Cohen et Squire ont ainsi pointé une dissociation entre des difficultés majeures pour le rappel conscient d'épisodes d'apprentissage procédural (lecture en miroir), en dépit d'un apprentissage effectif des capacités entraînées, correctement exécutées et donc maintenues en mémoire procédurale.

3. Mémoire explicite versus mémoire implicite

C'est le neurologue et psychologue Edouard Claparède qui proposera le premier la distinction entre mémoire *implicite* et *explicite*, à partir du constat chez une patiente présentant un syndrome de Korsakoff que le versant implicite de l'acquisition mnésique pouvait rester préservé en présence d'une mémoire explicite altérée (voir Eustache et al., 1996). Dans son expérience, ce médecin a très simplement glissé une épingle dans la main de la patiente au moment de la lui serrer. La patiente se piqua. A la consultation suivante, Claparède essuya un refus tandis qu'il lui tendait à nouveau la main, sans que la patiente puisse en expliquer le motif. Ce refus prouve l'existence d'une trace mnésique qui influence le comportement de façon inconsciente, référant à un fonctionnement mnésique implicite. Des arguments complémentaires ont été obtenus par l'intermédiaire du cas H.M. En 1968, des observations indiquaient que ce patient pouvait acquérir des aptitudes perceptivo-motrices (comme dessiner en miroir), en l'absence d'un quelconque souvenir d'apprentissage (Milner et al., 1968). Deux notions fondamentales seront introduites par Graf et Schacter (1985 ; 1989), que sont les notions

de *conscience* (1985) et d'*intentionnalité* (1989). La performance dans une tâche serait rendue possible en dépit d'une trace mnésique inconsciente et une récupération non intentionnelle des informations/expériences antérieures. Au contraire, la mémoire explicite requerrait une récupération mnésique consciente en mémoire épisodique.

B. MODELES D'ORGANISATION HIERARCHIQUE

A la lumière de ces nouveaux points de vue théorique, Tulving (1985) envisagea un jumelage des concepts. Il proposa un modèle d'organisation mono-hiérarchique décomposant la mémoire en trois systèmes : la mémoire *procédurale*, la mémoire *sémantique* et la mémoire *épisodique*. Les deux dernières correspondent à de la mémoire déclarative, introduite cinq ans plus tôt par Cohen et Squire (1980).

Cette conception tripartite a ensuite évolué vers un nouveau modèle (SPI ; Sériel, Parallèle et Indépendant, 1995 ; 2001) au sein duquel figurent deux systèmes additionnels : un système de *représentations perceptives* et un système de *mémoire de travail*. Parmi les modèles multi-systémiques actuels, cette structuration mono-hiérarchique reste la plus influente.

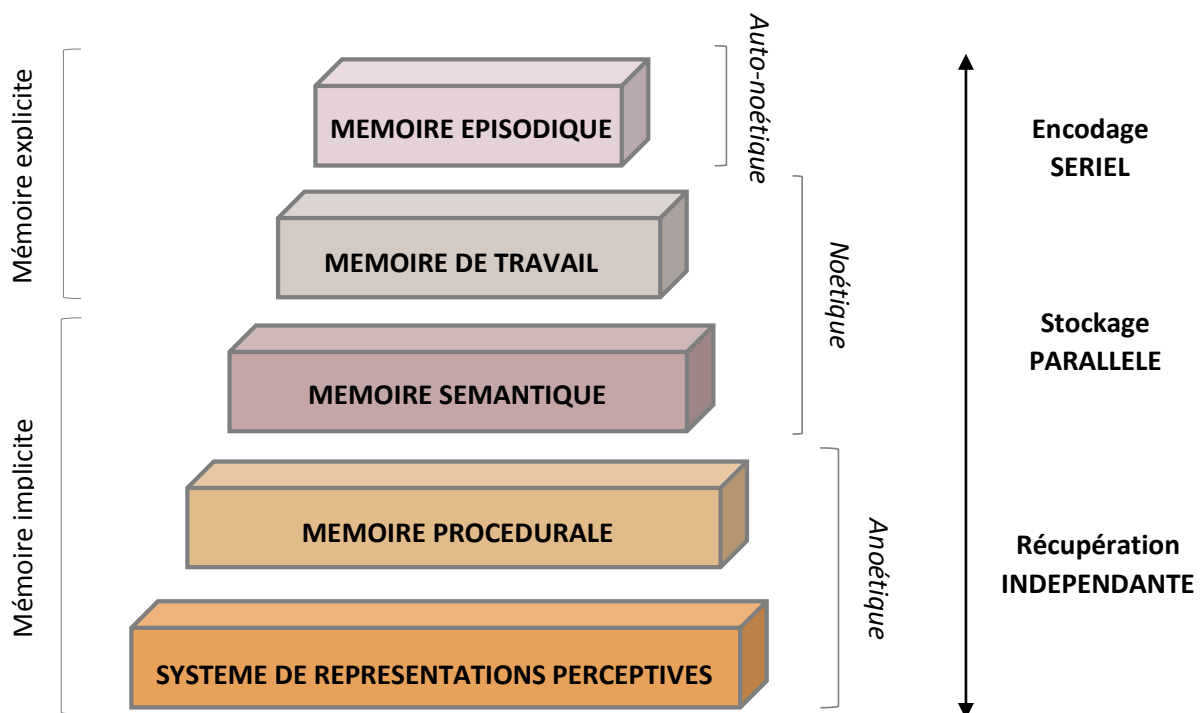


Figure 1. Modèle d'organisation hiérarchique SPI (Tulving, 1995 ; 2001)

C. LA MEMOIRE EPISODIQUE : CONSCIENCE ET CONTEXTE

Né il y a une quarantaine d'années, le concept de mémoire épisodique a aujourd'hui gagné en spécificité. Néanmoins, l'information contextuelle a toujours présidé, notamment parce qu'un souvenir, dans sa constitution la plus élémentaire, ne peut se définir hors du temps et de l'espace. Les souvenirs épisodiques confèrent une certaine conscience identitaire en permettant de lier l'individu à son histoire. Parallèlement, la mémoire du passé et la notion de sa propre existence au présent, ensemble, autorisent les projections vers l'avenir. En ce qu'il élabore, ce fonctionnement mnésique ne peut qu'être rattaché à des mécanismes complexes. Tulving considérait la mémoire épisodique comme la forme de mémoire la plus évoluée d'un point de vue ontogénétique et phylogénétique. Dans une définition souvent évoquée dans la littérature, Tulving (2002) décrit la mémoire épisodique comme « *la mémoire d'évènements personnellement vécus, permettant la remémoration consciente de ce qui a eu lieu, son contenu (« what »), son contexte spatial (« where »), et temporel (« when ») ainsi que les caractéristiques phénoménologiques (perception, pensées, sentiments) associées à l'évènement* ». Dans cette définition, l'état de conscience et le rôle fondamental du contexte pour ces trois processus sont fondamentaux. Les caractéristiques phénoménologiques contribuent à réaliser l'épisode personnel et à le rendre unique, en y intégrant des attributs sensoriels ou perceptifs (odeur d'herbe fraîche, chants d'oiseaux, ciel voilé...), émotionnels (sensation de plénitude, de tristesse,...), spatiaux (dans le jardin, sous le cerisier) ou encore temporels (après-midi de juin à l'occasion d'un anniversaire). Le psychologue William James parlait déjà en 1890 de « mémoire-souvenir », et illustre parfaitement nos propos: « *Un souvenir est plus qu'un fait qui a sa place dans le passé : c'est un fait qui a sa date dans mon passé* ». La conception actuelle de la mémoire épisodique comprend trois grands axes : la conscience auto-noétique, la caractéristique personnelle (référence à son propre vécu) et la notion de temps subjectif. Décrite dès 1985 par Tulving, la conscience auto-noétique du *self*, est un niveau d'accès conscient élevé au contexte d'apprentissage inhérent à la mémoire épisodique. Elle serait la clé de l'expérience subjective et de la reviviscence phénoménologique, rendant possible par un « voyage mental dans l'espace et le temps » (ou « chronesthésie », Tulving, 2002), la récupération consciente de souvenirs vécus avec une référence à soi (« self »). Dans un regard précurseur, Bergson disait en 1920 : « *Conscience signifie d'abord mémoire. [...] La mémoire est là, ou bien alors la conscience n'y est pas. Une conscience qui ne conserverait rien de son passé, qui s'oublierait sans cesse elle-même, périrait et renaîtrait à chaque instant : comment définir autrement l'inconscience ?* ».

D. LA MEMOIRE EPISODIQUE : PROCESSUS ET PARADIGMES

1. *Une mémoire, des processus*

Si la mémoire épisodique recrute un large panel de processus, l'encodage, le stockage et la récupération en constituent les trois processus clés. Le processus d'encodage consiste à traiter et convertir les caractéristiques d'une information en une trace mnésique. L'encodage peut se réaliser de façon consciente (apprendre un poème) ou de façon incidente (événements vécus qui sont mémorisés à nos dépens). Ce processus permet le traitement et l'enregistrement des informations perçues, tandis que le stockage des traces mnésiques joue un rôle dans la conservation durable des informations encodées. Par ailleurs, et tel que son nom l'indique, le processus de récupération consiste à accéder aux informations stockées en mémoire à long terme. En tant que tel, ce processus est plus communément utilisé pour parler de remémoration explicite. Il s'agit d'une recherche spontanée et active en mémoire, sous-tendant une mise en œuvre stratégique dépendante des informations à récupérer. On parle alors de *recollection* (Wheeler et al., 1997). Opposé à la recollection, un autre mécanisme de récupération peut lui aussi être sollicité. Basé sur un sentiment de familiarité et de reconnaissance d'une information antérieurement perçue, ce mécanisme fait appel à des opérations implicites qui ne nécessitent pas de reconstituer le contexte originel pour identifier l'information. La récupération, explicite ou implicite, permet d'accéder aux informations dûment stockées.

L'encodage, le stockage et la récupération sont très largement investigués en mémoire épisodique, mais d'autres processus existent. Bien qu'ils n'apparaissent pas dans les définitions préceptes de la mémoire épisodique, les capacités d'apprentissage et la sensibilité à l'interférence peuvent jouer un rôle décisif au sein de la mémoire épisodique. L'apprentissage, qui est parfois confondu avec l'encodage, consiste en l'intégration progressive d'informations passant de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme. L'interférence quant à elle se traduit par la capacité proactive à assimiler de nouvelles informations en dépit d'informations parasites précédemment apprises, et par la capacité rétroactive à maintenir le même niveau d'informations apprises après l'apprentissage de nouvelles informations.

Il apparaît ainsi évident qu'à partir d'une fonction cognitive aussi complexe et multi-factorielle que peut l'être la mémoire épisodique, la standardisation d'épreuves à partir d'un matériel spécifique est l'unique moyen d'évaluer ces processus particuliers. L'approche psychométrique doit se baser sur un cadre théorique. Les parties suivantes illustrent ce point.

2. Le paradigme « Remember/Know »

Cette opérationnalisation de la récupération repose sur la distinction entre la familiarité qui se traduit par un sentiment de connaître et la recollection qui correspond à la récupération des détails de l'événement vécu. Conscient de l'importance d'en délimiter les frontières, Tulving (1985) a proposé le paradigme « Remember/Know » (« je me souviens »/ « je sais ») qui consiste à recueillir l'expérience subjective du participant lors de l'accomplissement d'une tâche de reconnaissance, dans laquelle les informations cibles précédemment apprises devaient être identifiées parmi un ensemble de distracteurs. Pour chaque identification correcte (reconnaissance d'items-cibles) ou incorrecte (acceptation de distracteurs), le participant devait désigner l'expérience subjective qui avait motivé sa réponse : « Remember » s'il pouvait reconstruire l'épisode d'encodage ou « know » s'il ne ressentait qu'un sentiment de familiarité sans détails contextuels associés. En 1998, Gardiner rajoutera une proposition de réponse plus nuancée : le « Guess » (« je suppose »). De même, selon le Traité de neuropsychologie clinique, les tâches de reconnaissance sous-tendraient deux mécanismes : « un mécanisme rapide et automatique de familiarité et un mécanisme de récupération consciente impliquant l'accès au contexte » (Van der Linden et al., 2000). Les réponses obtenues lors d'une condition de choix forcé reposeraient sur un sentiment unique de familiarité, et celles obtenues lors d'une condition de discrimination entre les items cibles et des distracteurs, sur la récupération (recollection) du contexte d'acquisition liée au sentiment de familiarité. On parle alors de « mémoire de la source ».

Basée sur cette conception précepte du « Remember/Know », l'évaluation des processus d'encodage et de récupération en neuropsychologie clinique a souvent reposé sur la comparaison dichotomique des rappels libres et de la reconnaissance. Initialement, les épreuves évaluant la mémoire épisodique ont donc été construites de façon à comporter *a minima* une condition de reconnaissance (identification des informations cibles parmi des distracteurs) et une condition de rappel libre (restitution libre sans aide) du matériel mémorisé. Puisque la reconnaissance est normalement moins exigeante en terme de stratégie de récupération, des rappels libres déficitaires en présence d'une reconnaissance dans la norme sont interprétés dans cette opérationnalisation en faveur d'un trouble sélectif de la récupération. La trace mnésique dépendant de l'encodage, il est à l'inverse habituel de retrouver une reconnaissance associée pathologique dans le cas d'un trouble de l'encodage.

Bien qu'autrefois très répandue, cette opérationnalisation est très discutable. En effet, une approche dichotomique permet difficilement de dissocier les processus quand plusieurs d'entre eux sont altérés. Par exemple, une reconnaissance et des rappels libres déficitaires peuvent ensemble résulter d'une perturbation à la fois de l'encodage et de la récupération. Des troubles du stockage peuvent également être présents, en rapport avec une absence de sentiment de familiarité. Déjà en 1987, Sherry et Schacter évoquaient une « *interaction entre mécanismes d'acquisition, de rétention et de récupération [...] se caractérisant par des règles fondamentalement différentes* ».

Sous l'influence de la modélisation fonctionnelle de la mémoire épisodique, le neuropsychologue clinicien dispose aujourd'hui d'épreuves impliquant un plus grand nombre de processus évaluables et surtout contrôlables.

3. Le principe de spécificité de l'encodage

Nous savons aujourd'hui que la restitution est facilitée par la profondeur du traitement lors de l'encodage, influencée par la saillance des éléments contextuels associés à l'événement. Il est apparu comme une évidence que les traitements cognitifs opérés pendant l'encodage avaient une influence majeure sur la qualité de la mémorisation. Une théorie très influente est celle du principe de spécificité de l'encodage (Tulving & Thompson, 1973). Ce principe défend l'idée d'une interaction étroite entre les opérations d'encodage, de récupération et de stockage. Ces auteurs décrivent le principe de spécificité de l'encodage comme suit : « *les opérations d'encodage spécifique effectuées sur ce qui est perçu déterminent ce qui est stocké, et ce qui est stocké détermine quels indices de récupération sont efficaces pour accéder à ce qui est stocké* ». De la qualité de l'encodage dépendrait la qualité du stockage, et donc ensuite celle de la récupération. Cette théorie s'appuie sur le fait qu'un indice associé aux informations cibles est plus efficace lors de la récupération s'il a préalablement été présenté lors de l'encodage. En d'autres termes, si un indice faiblement associé à l'item cible a été présenté durant l'encodage, celui-ci devient plus efficace qu'un indice fortement associé à l'item cible, qui n'a pas été présenté. C'est ce qu'ont démontré plus tard Fisher & Craik (1977) à partir d'indices phonologiques (faiblement associés) et d'indices sémantiques (fortement associés). L'indice le plus efficace n'est donc pas conditionné par sa particularité mais par l'importance du lien qu'il entretient avec le contexte d'acquisition de l'information. L'accès aux informations sollicite

dans ce cas moins de ressources cognitives. Si la profondeur de l'encodage influence considérablement la qualité de la récupération, celle-ci est d'autant plus élevée quand les associations effectuées lors de l'encodage coïncident avec celles utilisées pour la récupération. Certaines épreuves obéissent ainsi au principe de spécificité de l'encodage en associant des indices au matériel à mémoriser. C'est le cas de l'épreuve RL-RI/16 (Grober & Buschke, 1987 pour la version originale ; Van der Linden, 2004 pour la version française), qui permet un contrôle de l'encodage. Une phase initiale dédiée à ce contrôle consiste à mémoriser initialement des mots à partir de leurs catégories respectives. Comme nous l'avons vu, la mémoire se situe dans un contexte spatio-temporel donné (Tulving, 1995, 2001 ; Wheeler et al., 1997 ; Van der Linden et al., 2004). Sur le plan psychométrique, cette aide par le contexte est donc artificiellement reproduite. La capacité à rappeler spontanément des informations peut dans certaines épreuves de mémoire être contrastée avec une récupération aidée par le neuropsychologue.

Par ailleurs, lors d'épreuves mnésiques, les différents processus peuvent être facilités par la mise en place de stratégies mnémo-techniques, le plus souvent associatives. Les informations contextuelles jouent un rôle associatif déterminant pour chaque processus impliqué en mémoire épisodique (Hockley & Cristi, 1996 ; Zimmer et al., 2006). Le recours à ces stratégies dépend fortement de la nature du matériel à mémoriser. Afin d'étudier la mise en place spontanée de stratégies d'apprentissage chez le participant sain, des auteurs ont dès le XX^{ème} siècle, cherché à manipuler les caractéristiques intrinsèques à divers matériels relatifs à l'évaluation de la mémoire épisodique verbale. Parmi les études princeps figure celle de Reed (1918), dans laquelle les volontaires sains dont la langue d'origine était l'anglais devaient apprendre quatre listes de paires de mots. Ces mots étaient également redemandés le lendemain. Deux listes de paires de mots anglais n'étaient pas reliées sémantiquement, une troisième liste était présentée en langue allemande et accompagnée de sa traduction anglaise et une dernière liste ne comportait que des non-mots sans lien phonologique. Interrogés, les participants disaient utiliser des stratégies basées sur l'association de caractéristiques sémantiques ou sur l'imagerie mentale pour les mots de leur langue natale, tandis que les stratégies associatives mises en place à partir des mots allemands et des non-mots étaient fondées sur les similarités phonologiques existantes avec des mots appartenant à la langue anglaise. La plupart des participants indiquait également faire appel à ces stratégies associatives de façon plus ou moins consciente, certains mots ayant été rappelés « mécaniquement ». De ces stratégies dépendraient en partie les performances de récupération, l'auteur ayant observé que la qualité de l'encodage relative à l'élaboration d'associations était positivement corrélée aux scores de restitution. Ces

corrélations ont également été retrouvées pour les rappels obtenus le lendemain. Cet auteur a donc conclu que ces stratégies de récupération impactaient également de façon positive la qualité de la rétention.

4. La théorie des niveaux de traitement et du double codage

Parmi les théories pionnières apparaît la *théorie des niveaux de traitements*, basée sur l'influence des stratégies sur l'apprentissage (Craik & Lockart, 1972). D'après cette conception, il existerait une hiérarchie dans la profondeur du traitement, qui agirait sur plusieurs niveaux : d'un niveau superficiel basé sur les aspects structuraux (par exemple la longueur des mots) et phonologiques (leurs sonorités) des informations, à un niveau plus profond basé sur les connaissances sémantiques liées aux informations (leurs catégories respectives). Dans le CVLT, des classifications sémantiques communes peuvent être identifiées. La stratégie la plus efficace consiste à regrouper les mots en fonction de leurs catégories respectives. La récupération consciente est ainsi facilitée par la profondeur du traitement lors de l'encodage, influencée par la saillance des éléments contextuels associés à l'événement. L'utilité des indices comme aide à la récupération croît d'autant plus que l'association cible-contexte est encodée en profondeur. Une autre conception classique est la *théorie du double codage* (Paivio & Csapo, 1973). Celle-ci souligne le rôle de la nature du matériel à mémoriser car du degré d'imagerie mentale dépendraient les opérations d'encodage, mais également aussi de récupération et de stockage. Par exemple, il existerait une supériorité de rappel des mots concrets sur celui des mots abstraits (Paivio, 1991). En effet, les mots concrets présentent un niveau d'imagerie mentale supérieur à celui de mots abstraits. Imaginer une « fleur » est plus facile que d'imaginer le mot « écologie ». Un codage imagé est alors couplé à un codage verbal. Les informations, par ce double codage, présentent une forte probabilité, en comparaison de mots abstraits, d'être plus profondément encodées, plus durablement stockées et donc plus facilement récupérées. Ces résultats ont été plus tard répliqués à partir de paires de mots associés (Richardson, 1978 ; 1985 ; 1998 ; Mc Daniel & Kearney, 1984). La plus grande partie des épreuves de mémoire épisodique verbale est constituée de mots concrets. Traditionnellement en effet, les tâches d'évaluation de ces capacités consistent en l'apprentissage de listes de mots concrets, d'histoires ou de paires de mots concrets associés.

Les opérations d'encodage et de récupération sont donc influencées par ces deux facteurs de profondeur et de codage multiple, qui en interagissant ensemble, renforcent la trace mnésique (Fisher & Craik, 1977).

Nous discuterons de façon très détaillée ces processus ainsi que de nombreux autres dans une revue critique de la littérature sur la mémoire épisodique verbale dans la SEP (p. 53), actuellement soumise dans la *Revue Neurologique*. Celle-ci offre une présentation fondamentale des opérationnalisations fonctionnelles pour cette fonction ainsi que des principales épreuves verbales et de leurs caractéristiques psychométriques selon les processus.

E. MEMOIRE EPISODIQUE ET NEURO-IMAGERIE

Etant donné la vaste topographie lésionnelle existante dans la SEP (abordée p. 30), un point sur les soubassements neuro-anatomiques est ici proposé.

Des publications pionnières conduites à partir de cas de patients devenus amnésiques suite à des dysfonctionnements hippocampiques bilatéraux (Scoville & Milner, 1957 ; Penfield & Milner, 1958), ont dans un premier temps suggéré que les structures de la région temporale médiane joueraient un rôle prédominant dans le fonctionnement de la mémoire. Plus tard, des études basées sur les premières techniques d'imagerie (Press et al., 1989 ; Corkin et al., 1997) ainsi que les recherches menées post-mortem (Penfield & Mathieson, 1974 ; Woods et al., 1982 ; Düyckaerts et al., 1985 ; Zola-Morgan et al., 1986) sur des patients amnésiques, ont confirmé ce rôle majeur.

Ce sont toutefois les données plus récentes en neuro-imagerie fonctionnelle (Tomographie par Emission de Positons, TEP ; et Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle, IRMf) et anatomo-cliniques qui apportent des arguments essentiels à la compréhension du substrat cérébral des processus mnésiques. Ces techniques d'imageries structurale et fonctionnelle ont été appliquées chez le volontaire sain ainsi que dans des pathologies de la mémoire lors de tâches de mémoire épisodique. Plusieurs régions et structures cérébrales semblent entrer en jeu : au premier plan l'hippocampe, ses régions para-hippocampiques et le cortex préfrontal ; au second plan le gyrus cingulaire antérieur et les régions pariétales.

1. Rôle des structures temporales médianes

L'hippocampe est localisé au niveau du lobe temporal interne, à l'interface du néocortex et des régions sous-corticales. L'hippocampe appartient au système limbique, aux côtés de l'amygdale, des corps mamillaires, du fornix et du thalamus. Il est entouré du cortex entorhinal, périrrhinal et parahippocampique.

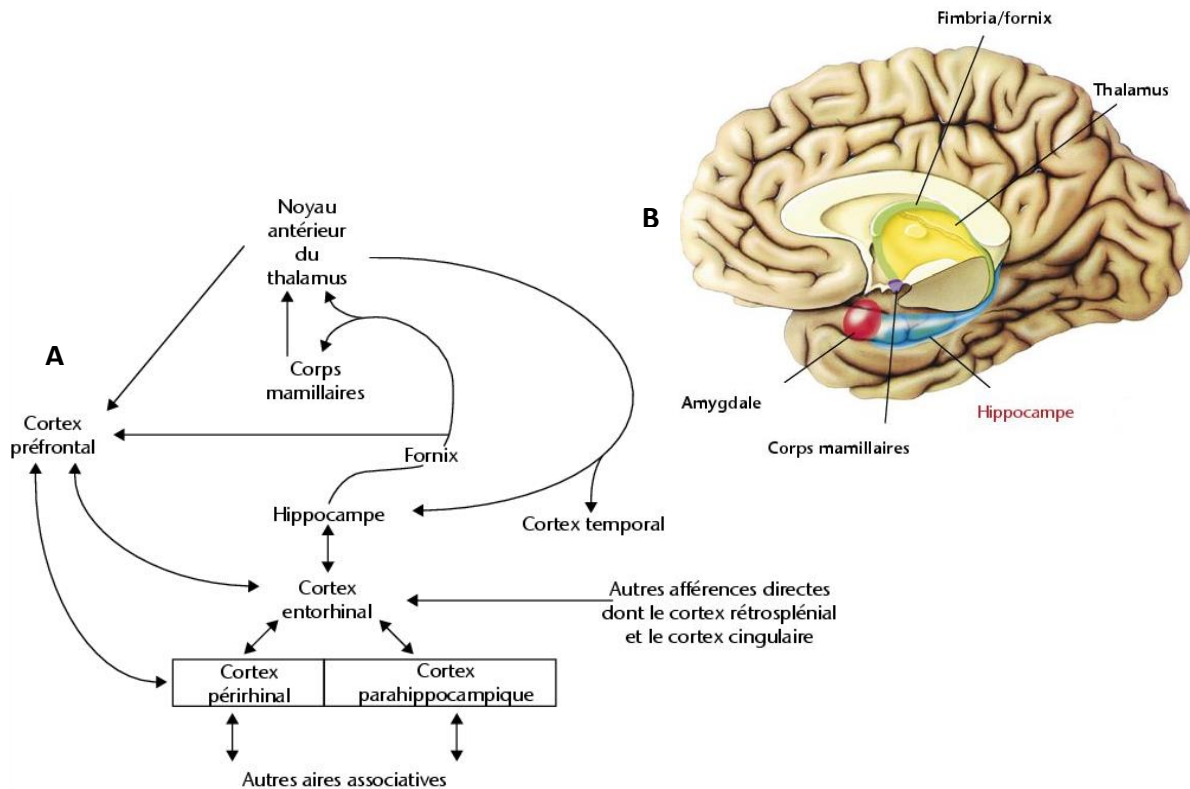


Schéma 1. A. Afférences reliant l'hippocampe aux autres structures corticales et sous-corticales (d'après Aggleton et Brown, 1999) ; B. Structures composant le système limbique

Au sein du lobe temporal, il a été démontré qu'une atteinte hippocampique bilatérale pouvait à elle seule induire une amnésie antérograde (Spiers et al., 2001), contrairement aux structures temporales avoisinantes qui impactent non pas sur la présence mais sur l'ampleur de l'amnésie (Squire et al., 2004). Les corps mamillaires sont connectés à l'hippocampe via le fornix. Ainsi, une lésion sélective bilatérale des corps mamillaires (Cas B.J., Dusoir et al., 1990) ou du fornix peut également provoquer une amnésie antérograde (Aggleton et al., 2000).

Pathologie emblématique de la mémoire, la Maladie d'Alzheimer (MA) incarne l'implication de l'atrophie hippocampique dans les capacités liées à la mémoire épisodique (Deweert et al., 1995 ; Gosche et al., 2002 ; Rémy et al., 2005 ; Desgranges et al., 2008), qui jouerait notamment un rôle majeur dans les processus de stockage et de consolidation (Kapur et al., 1997 ; Hackert

et al., 2002 pour des études en IRM chez le participant sain). L'activité hippocampique peut également être liée à une récupération conscience (Holdstock et al., 2002 ; Mayes, 2002 ; Eldridge et al., 2005) et pourrait être différemment sollicitée en fonction des ressources cognitives nécessaires (reconnaissance versus rappels : Schacter et al., 1996 ; Eldridge et al., 2000). Selon le modèle de Nadel et Moscovitch (1997), les structures hippocampiques participeraient à la récupération par un mécanisme de recouvrement automatique. Des souvenirs jusqu'ici inconscients, émergeraient à la conscience de façon incontrôlée dès lors que le stimulus rencontré est suffisamment saillant et proche du contexte d'encodage. Ce phénomène cognitif n'est pas sans rappeler l'anecdote aujourd'hui célèbre de la madeleine de Proust. Enfin, des études en IRMf chez le participant sain suggèrent un rôle de l'hippocampe dans les processus d'encodage (Stern et al., 1996 ; Mayes, 1999 ; Eldridge et al., 2005). L'hippocampe serait notamment impliqué dans le binding des informations (Mayes & Montaldi, 1999 ; Mayes et al., 2004), c'est-à-dire le mécanisme de liaison des traits constitutifs d'un épisode, permettant d'en établir une représentation cohérente. Par un réseau d'informations transmises entre le lobe temporal interne et le néocortex, ce binding serait sous-tendu par des phases de réactivation de l'épisode, liées au mécanisme de consolidation (Hasselmo & McClelland, 1999 ; Lavenex & Amaral, 2000).

2. Rôle du cortex préfrontal et des structures pariétales

L'implication du cortex préfrontal a été relevée à partir d'études d'activation en TEP chez le participant sain (Squire et al., 1992 ; Grasby et al., 1993 pour les premiers résultats) et serait inter-connecté aux structures temporales médianes en mémoire à long terme (voir Simons & Spiers, 2003, pour revue). Un peu plus tard, le modèle HERA (Hemispheric Encoding/Retrieval Asymmetry ; Tulving et al., 1994 ; révision : Habib et al., 2003) plaidera en faveur d'un cortex préfrontal gauche sélectivement impliqué pour l'encodage et d'un cortex préfrontal droit pour la récupération. Ce point de vue a été vivement critiqué, notamment en raison d'un matériel basé sur des stimuli verbaux. Il est en effet très probable qu'une activation sélective à l'hémisphère dominant pour le langage, apparaisse sous l'influence de la spécificité sémantique. Tandis que l'hémisphère dominant serait plutôt impliqué dans les tâches de mémorisation verbale, l'hémisphère non-dominant le serait dans des tâches de mémorisation non verbale (voir Blanchet et al., 2001 pour revue).

Par ailleurs, les zones du cortex frontal seraient différemment engagées en fonction du niveau de conscience associé au rappel. Yonelinas et collègues (2005) ont révélé que les deux niveaux

de conscience, associés pour l'un au sentiment de reviviscence et pour l'autre au sentiment de familiarité, mettaient en jeu des régions d'activation préfrontale distinctes. Le cortex préfrontal médian serait engagé dans la récupération explicite extraite de l'expérience phénoménologique, tandis que le cortex préfrontal gauche antérieur et postérieur serait engagé dans la récupération liée à un sentiment de familiarité.

Enfin, les régions pariétales joueraient un rôle associatif, aux côtés des régions hippocampiques et préfrontales. Le cortex pariétal, plus connu pour son implication au niveau de capacités visuo-spatiales, serait investi dans le contrôle des souvenirs, notamment sur leur versant spatial. De la même façon que pour la région préfrontale, les zones de la région pariétale seraient différemment impliquées en fonction du niveau de conscience de récupération.

CHAPITRE 2

LA SCLEROSE EN PLAQUES

A. GENERALITES

La sclérose en plaques a été initialement décrite en 1868 par Jean-Martin Charcot, neurologue français qui lui donnera son identité nosographique. Touchant près de 80 000 personnes en France, la sclérose en plaques est une maladie neurologique chronique et auto-immune qui affecte essentiellement l'adulte jeune. Les premiers symptômes de la maladie apparaissent dans 70% des cas chez des patients âgés entre 20 et 40 ans, bien qu'elle puisse être diagnostiquée chez l'enfant ou l'adulte plus âgé (Noserworthy et al., 2000). Il existe une prédominance féminine (2,5 femmes pour un homme ; Debouverie, 2009) mais il semblerait que le sex-ratio féminin augmente avec le temps (Orton et al., 2006 ; Debouverie et al., 2007). Les hormones, la génétique, l'environnement (ensoleillement, alimentation, latitude, tabac ...) et les infections sont autant de facteurs pouvant favoriser la survenue de la maladie (Dyment et al., 2004 ; Ascherio & Munger, 2007a ; 2007b ; Ebers, 2008).

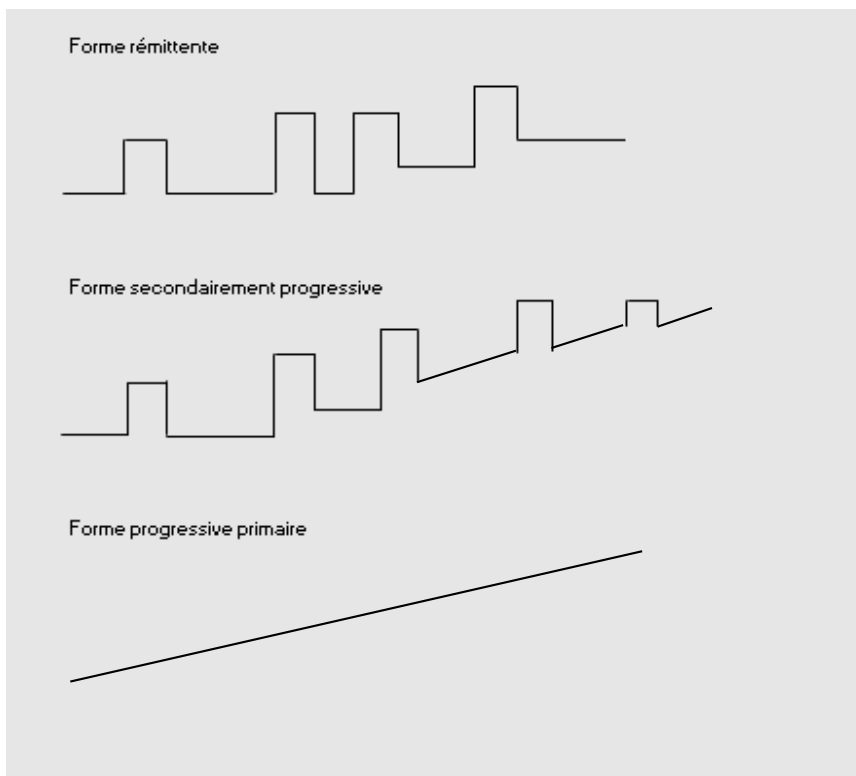
Sur le plan neurophysiologique, la sclérose en plaques se caractérise par des réactions d'inflammation qui atteignent localement la gaine protéolipidique qui enrobe les axones : la myéline. A la façon d'une membrane plasmique, la myéline a pour rôle de protéger ces fibres et d'accélérer la vitesse de propagation de l'influx nerveux. Dans des conditions imparfaitement connues, le système immunitaire, qui constitue normalement une sorte de bouclier contre les agents étrangers à l'organisme (bactéries ou virus), dysfonctionne et se retourne contre la myéline, cible du processus pathologique dans la SEP. L'atteinte est axonale et implique un mécanisme de démyélinisation (Bjartmar et al., 2003 ; Weiner, 2004). Concrètement, la barrière hématoencéphalique est principalement franchie par des lymphocytes T (cellules immunitaires) qui, sensibilisés aux constituants de la myéline, attaquent le système nerveux central par un processus d'inflammation, aux côtés de cellules alliées macrophagiques, monocytaires et lymphocytaires B (Maggs & Palace, 2004 ; Weiner, 2004 ; Prat & Antel, 2005 ; Hauser, 2008). Pour des raisons encore non élucidées, les lymphocytes T, conditionnés pour reconnaître et s'attaquer aux corps étrangers présents dans le sang, identifient la myéline comme l'un d'entre eux et pénètrent alors le système nerveux central. La présence de lymphocytes va entraîner la

sécrétion de cytokines à l'origine de la génération d'anticorps, qui détérioreront mécaniquement la myéline. On parle de poussées, c'est-à-dire d'une période d'au moins 24 heures durant laquelle apparaissent ou réapparaissent des symptômes neurologiques. On considère qu'il existe une nouvelle poussée quand celle-ci se manifeste au moins un mois après une poussée précédente. Les signes relatifs à cette poussée s'estompent en général progressivement dans le temps. Ainsi, la symptomatologie de cette maladie auto-immune est caractérisée par une atteinte du système nerveux central (dont la moelle épinière). La substance blanche, recouvrant des zones du système nerveux central riches en axones myélinisés, est principalement atteinte (voir Ge et al., 2005 pour revue ; Filippi & Rocca, 2008 ; Bomboi et al., 2011 ; Mesaros et al., 2012 ; Papadopoulou et al., 2013). Les lésions de la substance blanche ont prédominé le tableau lésionnel de la SEP jusqu'à récemment (Trapp et al., 1998 ; Lucchinetti et al., 2000 ; Brück & Stadelmann, 2005 ; Kutzelnigg et al., 2005). Nous savons depuis peu que coexistent des lésions au niveau de la substance grise (Bagnato et al., 2006 ; Fisniku et al., 2008 ; Geurts & Barkhof, 2008 ; Calabrese et al., 2009 ; Kollindorfer et al., 2013 ; Papadopoulou et al., 2013 ; Messina & Patti, 2014), bien que la relation sous-tendue entre les deux composantes ne soit pas encore clairement élucidée. La démyélinisation implique des conceptions nerveuses plus lentes ou abolies, ce qui explique un des symptômes majeurs de la maladie qui est le ralentissement idéo-moteur, ainsi que l'altération directe ou indirecte d'autres fonctions qui dominent également le tableau cognitif de la SEP, telles que la mémoire épisodique et les fonctions exécutives. Cette inflammation provoque une croissance de la charge lésionnelle dans le temps ainsi qu'une atrophie cérébrale, à l'origine d'une aggravation du handicap moteur et cognitif des patients (Zivadinov et al., 2001 ; Rovaris et al., 2006 ; Fisniku et al., 2008 ; Calabrese et al., 2009).

Pour être établi, le diagnostic de SEP doit ainsi respecter deux critères fondamentaux : la dissémination des lésions cérébrales dans le temps d'une part et dans l'espace d'autre part. La viabilité de l'ensemble dépend de l'absence d'une autre étiologie connue (Polman et al., 2011). Il existe trois formes principales de SEP : la forme rémittente récurrente (qui marque le début de la maladie dans 85 à 90% des cas), la forme secondairement progressive et la forme primaire progressive. Dans sa forme rémittente, la maladie connaît un phénomène de remyélinisation qui agit dès l'initiation de la destruction myélinitique, ce qui conduit à la résorption totale ou partielle des symptômes. La forme rémittente est marquée par des poussées insidieuses entrecoupées de rémissions. Une proportion de patients (environ la moitié) atteints de forme rémittente évoluera vers une forme secondairement progressive dans les 15 années qui suivent le diagnostic. Des poussées peuvent venir ponctuer la maladie, mais contrairement à la forme rémittente initiale, il n'existe pas de rémissions franches. Enfin, la forme évolutive est appelée

« primaire » quand elle est d'emblée progressive, en l'absence de poussées. Elle ne présente pas de phases de rémission. Le profil évolutif s'inscrit alors dans un processus lent et continu. Cette forme est beaucoup moins fréquente (15% des cas). Les patients présentant une forme progressive primaire peuvent dans certains cas présenter quelques rares poussées (formes progressives rémittentes).

Figure 2. Les formes cliniques de SEP (selon Lublin et Reingold, 1996)



Quelle que soit sa forme clinique, une des spécificités de la SEP en comparaison d'autres pathologies neurodégénératives, est que la rapidité de l'évolution, la spécificité des symptômes et leur ampleur sont d'un pronostic incertain. De plus, l'inflammation n'ayant pas de localisation définie autre que le système nerveux central, les lésions peuvent siéger en des points très divergents de ce système. En raison d'une répartition et d'une fréquence lésionnelle très hétérogènes, il existe une grande variabilité inter-individuelle des manifestations de la maladie et de son évolution, qui peuvent concerner toutes les fonctions commandées par le système nerveux central. La symptomatologie est multiple, et s'exprime le plus souvent sur le plan moteur, sensoriel et cognitif (Achiron & Barak, 2003). Les symptômes les plus fréquents sont des difficultés à la marche, des troubles de l'équilibre, des troubles vésico-sphinctériens, un

syndrome cérébelleux, des troubles optiques (névrite rétrobulbaire, diplopie notamment) et des paresthésies. Nous reviendrons plus tard dans ce chapitre sur les aspects cognitifs.

La présentation clinique de début peut être monosymptomatique ou polysymptomatique (45% et 55% des cas respectivement ; De Seze, 2008).

Tableau 1. Principaux symptômes retrouvés dans la SEP, à la phase initiale et à la phase d'état (tableau issu de l'ouvrage « La sclérose en plaques débutante », 2008)

Symptômes	Phase initiale	Phase d'état
Neuropathie optique rétrobulbaire (NORB)	20-25%	70-80%
Troubles moteurs	20%	80-90%
Troubles sensitifs	20-25%	70-80%
Nerfs crâniens (III, V, VI, VII)	5-10%	30-40%
Douleurs	5%	50-60%
Syndrome cérébelleux	10%	60-70%
Syndrome vestibulaire	5%	30-40%
Troubles vésico-sphinctériens	5%	70-80%

Une des grandes caractéristiques cliniques de la SEP concerne la fatigue chronique qui pourrait concerner 90% des patients SEP (Ferreira et al., 2010). Il s'agit généralement d'une fatigue physique et/ou intellectuelle, qui peut à la fois toucher la motricité et les fonctions cognitives (Zifko, 2004 ; Debouverie & Pittion, 2006 ; DeLuca et al., 2008 ; Diamond et al., 2008 ; White et al., 2008 ; Bol et al., 2009 ; Smith et al., 2009 ; 2013 ; Glanz et al., 2010 ; Heesen et al., 2010 ; Warner, 2012). Cette fatigue peut être ressentie indépendamment de tout effort. On parle d'asthénie. Elle peut parfois n'être exprimée par le patient qu'en période de poussées. Le degré de fatigue varie beaucoup d'un patient à l'autre et doit être considéré au regard du contexte psychologique, familial et professionnel.

B. LES TROUBLES COGNITIFS

1. Description générale

L'existence de troubles cognitifs survenant au cours de la SEP est connue depuis la description initiale de la maladie (Charcot, 1868 ; Bergin, 1957 pour revue). Ce n'est cependant que depuis la fin des années 1980 que les recherches consacrées à l'étude des troubles cognitifs se sont développées (Lyon-Caen et al., 1986 ; Beatty et al., 1989). La présence de troubles cognitifs dans la SEP est rapidement devenue consensuelle, et a donné lieu à une abondante littérature, essentiellement centrée sur la création de tests de dépistages. Pourtant recommandé, le développement de batteries cognitives globales destinées à la SEP justifie souvent l'utilisation d'épreuves sommaires. La *BRB-N (Brief Repeatable Battery for Neuropsychological Examination, 1991)* introduite par Rao au début des années 1990 compte parmi les plus appliquées dans la pathologie. Ces batteries compromettent une analyse fine des perturbations cognitives qui reposerait dans la SEP, sur des épreuves recouvrant un plus grand nombre de fonctions et de processus. Ces batteries qui restreignent la portée de l'évaluation, semblent avoir contribué à limiter nos connaissances sur la cognition de la SEP à des épreuves bien spécifiques. L'hétérogénéité clinique et topographique des lésions dans la pathologie ainsi que la diversité des approches conceptuelles et méthodologiques selon les auteurs (voir Ferreira, 2010 pour revue) semblent également à l'origine de résultats encore controversés.

La question de la prévalence de ces troubles reste ouverte. Des pourcentages s'étendant de 2 à 72% avaient été initialement publiés (Montreuil & Derouesne, 1991, pour revue). La conception dominante rapporte aujourd'hui des troubles présents chez 40 à 70% des patients (McIntosh-Michaelis et al., 1991 ; Rao et al., 1991 ; Maurelli et al., 1992 ; Pelletier et al., 2000 ; Defier, 2001 ; Amato et al., 2006 ; Einarsson et al., 2006 ; Brochet et al. 2007 ; Parmenter et al., 2007 ; Rogers & Panegyres, 2007 ; Reuter et al., 2009 ; Papathanasiou et al., 2014).

Les troubles cognitifs peuvent être inauguraux (Grant et al., 1984 ; Lyon-Caen et al., 1986 ; Amato et al., 1995 ; 2010 ; Kujala et al., 1996 ; Achiron & Barak, 2000 ; 2003 ; 2006 ; Zivadinov et al., 2001 ; Bensa et al., 2006 ; Jonsson et al., 2006 ; Magnié et al., 2007 ; Patti, 2009 ; Glanz et al., 2010 ; Messinis et al., 2010). Dans de rares cas, les difficultés peuvent s'installer en l'absence de symptômes moteurs et avant même l'apparition des manifestations physiques de la maladie (Pelletier et al., 2001 ; Ruggieri et al., 2003 ; Mitchell et al., 2005 ; Feuillet et al., 2007). Seuls 10% des patients ne présenteraient pas de plainte cognitive dans les deux ans qui

suivent le diagnostic (Deloire et al., 2006). Les déficits sont souvent à l'origine d'une plainte subjective (Rao, 1995 ; Marié & Defer, 2001). Ces perturbations de la cognition peuvent notamment induire un retentissement important chez des patients souvent jeunes, en pleine construction de leur vie personnelle et sociale (Franklin et al., 1989 ; Rao et al., 1991 ; Kessler et al., 1992 ; Amato et al., 1995 ; 2001 ; Higginson et al., 2000 ; Benedict et al., 2005 ; 2006 ; Patti, 2009), ainsi que professionnelle (Rao et al., 1991 ; Beatty et al., 1995 ; Patti, 2009). De plus, les altérations cognitives dans la SEP peuvent constituer un marqueur prédictif du handicap dans la vie quotidienne et de la qualité de vie (Jennekens-Schinkel et al., 1990 ; Kessler et al., 1992 ; Kujala et al., 1997 ; Higginson et al., 2000 ; Achiron & Barak, 2006 ; Clavelou et al., 2009 ; Patti, 2009 ; Glanz et al., 2010 ; Baumstarck et al., 2012). Concernant la pratique clinique, l'identification des troubles cognitifs (nature et ampleur) est donc essentielle pour la mise en place d'une réhabilitation individuellement adaptée (Langdon & Thompson, 1999 ; Magnié et al., 2007 ; O'Brien et al., 2008 ; Messinis et al., 2010 ; Brissart et al., 2011 ; Rosti-Otajärvi et al., 2013).

Les troubles cognitifs dans la SEP correspondent le plus souvent à des difficultés qui peuvent toucher : la mémoire épisodique, verbale (voir revue p. 53) et/ou visuelle (DeLuca et al., 1998 ; Demaree et al., 2000 ; Gaudino et al., 2001 ; Ruggieri et al., 2003 ; Huijbregts et al., 2004 ; Benedict et al., 2005), avec une atteinte hétéroclite des processus ; la vitesse de traitement de l'information (Zakzanis, 2000 pour revue ; De Sonneville et al., 2002 ; Janculjak et al., 2002 ; Bobholz & Rao, 2003 ; Piras et al., 2003 ; DeLuca et al., 2004 ; Deloire et al., 2005 ; Denney et al., 2005 ; Benedict et al., 2006 ; 2008 ; Huijbregts et al., 2006 ; Lengenfelder et al., 2006 ; Nocentini et al., 2006 ; Bergendal et al., 2007 ; Brochet et al., 2007 ; Rogers & Panegyres, 2007 ; Santiago et al., 2007 ; Whelan et al., 2010 ; Leavitt et al., 2011 ; 2014 ; Genova et al., 2012 ; Sumowski et al., 2012 ; Achiron et al., 2013 ; Ruet et al., 2013 ; Papathanasiou et al., 2014), ainsi que les fonctions exécutives, notamment la mémoire de travail (Brissart et al., 2012 pour revue ; Kollndorfer et al., 2013 ; Ruet et al., 2013 ; Ehrle et al., 2014), l'attention (Zakzanis, 2000 pour revue ; De Sonneville et al., 2002 ; McCarthy et al., 2005 ; Einarsson et al., 2006 ; Stoquart-ElSankari et al., 2010 ; Whelan et al., 2010 ; Gmeindl & Courtney, 2012 ; Kollndorfer et al., 2013), les fluences verbales (Prakash et al., 2008 pour revue ; Panou et al., 2009 ; Connick et al., 2012 ; Velázquez-Cardoso et al., 2014), ainsi que le raisonnement conceptuel (Penman, 1991 ; Arnett et al., 1997 ; Beatty et al., 1995 ; Ruggieri et al., 2003 ; Papathanasiou, 2014). La mémoire autobiographique pourrait elle aussi être perturbée (Kenealy et al., 2002 ; Müller et al., 2012b ; Ernst et al., 2013 ; 2014). Les fonctions instrumentales ainsi que les fonctions langagières, indépendamment des fluences verbales, sont habituellement

décrites comme épargnées (Rao, 1986 ; 1995 ; Pelletier et al., 2000 ; Defer, 2001 ; Marié & Defer, 2001 ; Rogers & Panegyres, 2007).

Concernant l'ampleur de ces déficits, les formes rémittentes présenteraient globalement des difficultés cognitives moins marquées que les formes progressives (Rao et al., 1984 ; Heaton et al., 1985 ; Beatty et al., 1988 ; Beatty et al., 1989 ; Grossman et al., 1994 ; Kujala et al., 1995 ; Zakzanis, 2000 ; Gaudino et al., 2001 ; DeSonneville et al., 2002 ; Denney et al., 2005 ; Drake et al., 2006 ; Potagas et al., 2008 ; Ruet et al., 2013 ; Papathanasiou et al., 2014) et les formes secondaires que les formes primaires (Beatty et al., 1989 ; Filippi et al., 1994 ; Comi et al., 1995 ; Kujala et al., 1995 ; Gaudino et al., 2001 ; Huijbregts et al., 2004 ; Denney et al., 2005). Il existe néanmoins des données contradictoires (DeSonneville et al., 2002 ; Wachowius et al., 2005 ; Huijbregts et al., 2006 ; Potagas et al., 2008 ; Rosti-Otajärvi et al., 2014).

Par le biais de diverses techniques en neuro-imagerie fonctionnelle et structurale, l'existence d'une atrophie cérébrale globale (Pelletier et al., 2001 ; Zivadinov et al., 2001 ; Benedict et al., 2005 ; 2006 ; Randolph et al., 2005 ; DeLuca et al., 2013) ainsi que d'une atteinte/atrophie des régions frontales et périventriculaires (Arnett et al., 1994 ; Foong et al., 1997 ; Berg et al., 2000 ; Benedict et al., 2002 ; Benedict et al., 2005), de la substance blanche (Edwards et al., 2001 ; De Stefano et al., 2003 ; Ge et al., 2005 pour revue ; Filipi & Rocca, 2008) et plus récemment de la substance grise (Cifelli et al., 2002 ; Benedict et al., 2008 ; Messina & Patti, 2014 pour revue), sont souvent mises en cause dans l'atteinte cognitive de la SEP. Des lésions/atrophies des régions temporales médianes hippocampiques et para-hippocampiques (Benedict et al., 2008 ; Sicotte et al., 2008) ainsi que des régions fronto-pariétales (Sperling et al., 2001 ; Bobholz et al., 2006) ont également été relevées et étroitement reliées à des difficultés en mémoire épisodique, symptôme cognitif le plus fréquent dans la SEP avec le ralentissement idéo-moteur (Rao et al., 1991 ; DeLuca et al., 1994 ; Achiron & Barack, 2003 ; Randolph et al., 2005 ; Benedict et al., 2006 ; Chiaravalloti et al., 2013).

2. La vitesse de traitement de l'information

a. Ralentissement dans la SEP

La réduction de la vitesse de traitement et les troubles de la mémoire épisodique constitueraient les marqueurs dominants de la SEP (Achiron & Barack, 2003). Dans un regard précurseur,

Jean-Martin Charcot évoquait déjà « *un affaiblissement marqué de la mémoire* » et « *des conceptions lentes* ».

Ce ralentissement est consensuellement acceptée dans la SEP (Litvan et al., 1988 ; Franklin et al., 1989 ; Rao et al., 1989 ; 1991 ; Maurelli et al., 1992 ; Ryan et al., 1993 ; DeLuca et al., 1994 ; Kujala et al., 1995 ; Troyer, 1996 ; Diamond, 1997 ; Demaree et al., 1999 ; Archibald & Fisk, 2000 ; Zakzanis, 2000 ; De Sonneville et al., 2002 ; Janculjak et al., 2002 ; Bobholz & Rao, 2003 ; Piras et al., 2003 ; DeLuca et al., 2004 ; Dujardin et al., 2004 ; Deloire et al., 2005 ; Denney et al., 2005 ; Benedict et al., 2006 ; 2008 ; Bensa et al., 2006 ; Huijbregts et al., 2006 ; Lengsfelder et al., 2006 ; Nocentini et al., 2006 ; Bergendal et al., 2007 ; Brochet et al., 2007 ; Rogers & Panegyres, 2007 ; Santiago et al., 2007 ; Whelan et al., 2010 ; Leavitt et al., 2011 ; 2014 ; Genova et al., 2012 ; Sumowski et al., 2012 ; Achiron et al., 2013 ; Ruet et al., 2013 ; Papathanasiou et al., 2014). Une méta-analyse (Zakzanis, 2000) effectuée sur 34 études (entre les années 1983 et 1993), toutes composées d'un groupe contrôle avec une totalité de 1845 patients SEP, a permis de démontrer que le ralentissement de la vitesse de traitement dominait le profil cognitif de la SEP. Notons également que cette lenteur peut être majorée par l'existence d'un épisode dépressif majeur (Landro et al., 2004 ; Diamond et al., 2008) ou bien par l'état de fatigue (Diamond et al., 2008 ; Andreasen et al., 2010), tous deux fréquents au sein de cette pathologie. La présence d'un syndrome dépressif a été le plus souvent écartée.

Les épreuves les plus courantes pour évaluer la vitesse de traitement dans la SEP concernent tout d'abord des tâches de temps de réaction auditifs et visuels, ainsi que la *PASAT* (*Paced Auditory Serial Addition Test*). Le *SDMT* (*Symbol Digit Modalities Test*) est également fréquemment utilisé ainsi que le Stroop. La PASAT et le SDMT sont deux épreuves incluses dans la MACFIMS (*Minimal Assessment of Cognitive Function in multiple sclerosis*), qui est une batterie destinée à la SEP (Benedict et al., 2002). Deux études basées sur d'importantes cohortes de patients, toutes formes confondues (n=291 : Benedict et al., 2006 ; n=155 : Einarsson et al., 2006) indiquent que ce ralentissement concernerait environ 50% des patients (toutes deux menées avec le SDMT). Cette prévalence a aussi été objectivée chez des SEP de forme exclusivement rémittente (Nocentini et al., 2006), y compris à un stade précoce (DeLoire et al., 2005).

Le ralentissement de la vitesse de traitement dans la SEP n'a expérimentalement été objectivé qu'à la fin du XX^{ème} siècle. Ce constat reposait essentiellement sur un allongement du temps de réaction (Jennekens-Schinkel et al., 1988a, 1988b) et un déficit à la PASAT (Litvan et al., 1988). Parmi les grandes études princeps, figurent celle de Rao et collaborateurs (1991). A

partir d'un groupe de 100 volontaires sains et de 100 patients, les auteurs ont observé un déficit pour ces deux tâches. De nombreuses études ont par la suite conforté ces données (allongement du temps de réaction visuel et/ou auditif : Denney et al., 2005 ; Bergendal et al., 2007 ; Reicker et al., 2007 ; Covey et al., 2011 ; Bodling et al., 2012 / PASAT : DeLuca et al., 1993 ; DeLuca et al., 1994 ; Grossman et al., 1994 ; Snyder et al., 2001 ; Huijbregts et al., 2004 ; Achiron et al., 2005 ; Balzano, et al., 2006 ; Santiago et al., 2007). Basées sur le SDMT (Grossman et al., 1994 ; Dujardin et al., 2004 ; DeLoire et al., 2005 ; Benedict et al., 2006 ; 2008 ; Bensa et al., 2006 ; Einarsson et al., 2006 ; Andreasen et al., 2010 ; Leavitt et al., 2014), certains ont aussi rapporté un déficit, d'autres des temps significativement plus longs d'exploration à l'épreuve du Stroop (Foong et al., 1997 ; Pujol et al., 2001 ; Vitkovitch et al., 2002 ; Denney et al., 2005 ; Santiago et al., 2007 ; MacNiven et al., 2008 ; Bodling et al., 2012), et enfin un nombre d'essais significativement plus important (Santiago et al., 2007) pour achever la première catégorie d'une épreuve de classement de cartes (WCST ; Wisconsin Card Sorting Test).

b. Vitesse de traitement et fonctions exécutives inter-connectés dans la SEP ?

Contrairement aux temps de réaction simples, ces épreuves chronométriques (PASAT, SDMT, Stroop) présentent l'inconvénient majeur de nécessiter des capacités exécutives, dont on sait qu'elles peuvent être perturbées dans la SEP. Notamment, la participation dans ce ralentissement d'un déficit de mémoire de travail (PASAT), d'interférence (Stroop) et d'attention, soutenue pour la PASAT et le Stroop, est difficile à écarter. Des études se sont intéressées à cette problématique. A la PASAT, des travaux indiquent que les faibles performances dans la SEP s'expliquent davantage par une lenteur de la vitesse de traitement que par un déficit de MDT (DeLuca et al., 2004 ; Forn et al., 2008). Ces études ne permettent néanmoins pas d'écarter une influence *a minima* des scores obtenus. Au SDMT, une de nos études ne retrouve pas de lien corrélationnel chez les patients entre cette épreuve qui apparaissait déficitaire en comparaison des contrôles et des tâches de réaction simple, indiquant que les paramètres chronométriques ne sont pas seuls en cause (Ehrlé et al., en préparation). Les tâches de temps de réaction simple engageraient des mécanismes de vitesse de traitement plus « purs » (Reicker et al., 2007). Par ailleurs, si le SDMT recouvre également des mécanismes exécutifs, il existe une composante motrice qui pourrait majorer la lenteur d'application de la tâche. De plus, la multiplicité des processus en jeu aurait un effet d'autant plus délétère quand ceux-ci interagissent ensemble. C'est ce que démontre une belle étude

menée par l'équipe de Mac Niven (2008), où le temps total enregistré quand plusieurs processus étaient sollicités ne correspondait pas à la somme des temps pour chaque processus sollicité isolément. Des temps pondérés devraient donc idéalement être mesurés pour la cotation. De la même façon, il semblerait que l'ampleur du ralentissement dans cette pathologie dépende de la charge cognitive de la tâche (Kujala et al., 1995 ; Denney et al., 2005 ; Lengelfelder et al., 2006 ; Parmenter et al., 2007 ; Reicker et al., 2007 ; Covey et al., 2011 ; Bodling et al., 2012). C'est ce qu'ont démontré certaines équipes, par exemple en faisant varier la charge cognitive de tâches de temps de réaction (Reicker et al., 2007 ; Bodling et al., 2012).

Enfin, si les processus exécutifs et moteurs semblent accentuer le ralentissement, ce dernier pourrait réciproquement être à l'origine ou contribuer à certains déficits exécutifs. Ce pourrait être le cas de la mémoire de travail (Lengelfelder et al., 2006 ; Santiago et al., 2007 ; Leavitt et al., 2011), de l'attention (De Sonneville et al., 2002), du raisonnement conceptuel (Santiago et al., 2007) ou de l'auto-génération verbale (Henry & Beatty, 2006). Ces fonctions sont donc vraisemblablement inter-connectées dans la SEP. Les capacités de mémoire de travail pourraient par exemple dépendre du temps alloué aux patients pour exécuter la tâche (VT-SAT et AT-SAT ; Demaree et al., 1999). Cette influence positive de la chronométrie sur les performances ne serait néanmoins pas toujours suffisante (Lengelfelder et al., 2006 ; Parmenter et al., 2007). Dans ces études en effet, quand la charge cognitive est modérée, le déficit en MDT s'amende. En revanche, quand elle est trop sollicitée, celui-ci persiste en dépit d'un allongement du temps dans la réalisation des opérations cognitives.

c. Vitesse de traitement et mémoire épisodique verbale

Les troubles de la mémoire épisodique verbale et le ralentissement étant considérés comme les déficits de la SEP les plus fréquents (Rao et al., 1991 ; DeLuca et al., 1994 ; Achiron & Barack, 2003 ; Randolph et al., 2005 ; Benedict et al., 2002 ; 2006 ; Stegen et al., 2010 ; Chiaravalloti et al., 2013), de nombreuses études se sont intéressées au lien qui pouvait exister entre eux.

Plusieurs méthodologies statistiques et expérimentales ont été appliquées.

Le recours classique à des analyses corrélationnelles constitue une première méthode. Ces mesures objectives ont révélé des corrélations significatives entre des scores de vitesse de traitement (le plus souvent la PASAT et le SDMT) et divers indices émanant d'épreuves de mémoire épisodique verbale, tels que les rappels libres ou indicés / immédiats ou différés (Beatty et al., 1988 ; Litvan et al., 1988 ; Rao et al., 1989 ; DeLuca et al., 1994 ; Thornton &

Raz, 1997 ; Fisk & Archibald 2001 ; Gaudino et al., 2001 ; Chiaravalloti et al., 2002 ; 2003 ; Arnett, 2004 ; DeLuca et al., 2004 ; Brissart et al., 2012 ; Müller et al., 2012 ; Chiaravalloti et al., 2013). Si le recours à la PASAT pour évaluer le ralentissement pose à nouveau la question de l'implication d'un déficit de mémoire de travail verbale, il a été récemment démontré que ce processus avait un impact significativement moindre sur la mémoire épisodique en comparaison de la vitesse de traitement (Chiaravalloti et al., 2013).

Une seconde méthodologie, « *Open-Trial* », repose sur l'augmentation du nombre d'essais (maximum de 15 essais) lors des rappels immédiats d'une épreuve de mémoire épisodique verbale (SRT ; Selective Reminding Test) jusqu'à l'obtention d'un rappel complet sur deux essais consécutifs (DeLuca et al., 1994). Cette procédure, appelée « *Open-Trial* », a démontré que la normalisation de l'apprentissage grâce à des essais supplémentaires permettait également la normalisation des scores de rappels et de reconnaissance différés. Les résultats ont été corroborés dans de nombreuses études ayant utilisé ce protocole (DeLuca et al., 1998 ; Demaree et al., 2000 ; Gaudino et al., 2001 ; Chiaravalloti et al., 2003 ; 2009 ; 2013). De plus, cet effet se maintiendrait dans le temps, tout au moins après une semaine de délai (DeLuca et al., 1998 ; Gaudino et al., 2001). Notons toutefois que cet effet de répétition peut être insuffisamment efficace chez des patients qui présentent un ralentissement cognitif majeur ou des difficultés robustes d'encodage (Chiaravalloti et al., 2003). Considérant cette limite, les auteurs recommandent d'optimiser la procédure chez les patients plus dégradés, en allongeant en complément le temps de présentation des items.

En harmonie avec cette dernière recommandation, une troisième méthode efficace consiste à ralentir le rythme de présentation des stimuli verbaux (histoires), ce qui a eu pour effet d'améliorer les rappels des patients (Arnett, 2004).

Une dernière méthode a contrasté l'efficacité de l'apprentissage distribué (rappels espacés) versus massé (rappels consécutifs) dans la SEP (Goverover et al., 2009 ; Sumowski et al., 2010). L'apprentissage distribué s'est révélé plus efficace que l'apprentissage massé pour une tâche consistant à mémoriser des paragraphes (Goverover et al., 2009) alors que l'intervalle alloué entre les rappels distribués était occupé pendant cinq minutes par une tâche sollicitant la boucle phonologique pour empêcher la répétition subvocale. Les résultats de l'étude de Sumowski et collègues (2010) allaient eux aussi dans ce sens, se manifestant par un meilleur rappel différé à l'issue de l'apprentissage distribué versus massé.

Ces travaux illustrent parfaitement l'importance de considérer la dimension temporelle au sein de l'évaluation cognitive faite chez les patients SEP. Ceci suppose que la réduction de la vitesse de traitement, possiblement liée à la démyélinisation contribuerait à générer ou majorer des

troubles. La manipulation des caractéristiques chronométriques d'une épreuve pourrait donc avoir pour effet de gommer ou d'atténuer ces déficits. La prise en compte de ces données dans le cadre d'une démarche rééducative pourrait avoir une implication majeure dans la vie quotidienne des patients. D'un point de vue psychométrique, les épreuves utilisées en pratique neuropsychologique devront être adaptées à la population SEP pour dissocier l'impact de ce ralentissement des autres processus, dont la mémoire épisodique verbale qui a été ciblée pour cette thèse.

- TROUBLES DE LA MEMOIRE DANS LA SEP :

QUE SAIT-ON ? -

Historiquement, l'approche de la cognition de la SEP s'est mise en place sous l'influence de Rao (Rao et al., 1991) qui, dès les premiers travaux, a calqué ses objectifs psychométriques sur ceux appliqués à d'autres pathologies neurologiques, dégénératives notamment. C'est ainsi que l'accent a été mis sur la création de batteries courtes de dépistage des troubles cognitifs de la SEP, telle qu'elle avait pu se révéler fructueuse dans la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson. D'un point de vue physiopathologique cependant, la SEP ne présente pas de site cérébral dysfonctionnel commun permettant de cibler certaines fonctions supérieures en lien avec les lésions. A l'heure actuelle, le concept de batterie standardisée permettant le dépistage des troubles de la SEP reste illusoire, en raison de cette hétérogénéité topographique et évolutive des lésions. De plus, cette priorité accordée au dépistage rapide a retardé la mise en place de travaux permettant d'identifier les spécificités neuropsychologiques de la SEP. Ce point est très important car nous connaissons à l'heure actuelle très mal la cognition de cette pathologie. Certains troubles, pourtant reconnus comme caractéristiques de la SEP, ont été rapportés à l'aide de méthodologies cognitives peu ou mal contrôlées, biaisant ainsi les inférences fonctionnelles. De plus, bien que le ralentissement semble central parmi les déficits rapportés, les interactions entre le temps et les fonctions supérieures ont trop rarement été considérées, à l'aide d'épreuves adaptées à cette population.

Les chapitres 3 et 4 permettront d'illustrer ces lacunes dans la SEP à l'aide de deux travaux. Un premier, publié dans le *Journal of Neurology and Neurophysiology* (Ehrlé, Omigie, Saenz, Debouverie, Rumbach, Chaunu & Bakchine, 2014) consacré aux capacités de mémoire de travail, permettra de nuancer l'idée communément admise d'une atteinte de ces habiletés dans la SEP. A l'aide d'une approche psychométrique fondée sur le modèle de Baddeley (2000), ce travail corrobore l'atteinte des deux systèmes esclave. En revanche, aucun argument en faveur d'une perturbation de l'administrateur central n'a été mis en évidence. Afin d'introduire cet article, nous présenterons d'abord brièvement le modèle de mémoire de travail.

Un second travail, soumis à la *Revue Neurologique*, consiste en une méta-analyse de la littérature portant sur la mémoire épisodique verbale dans la SEP. Dans le même esprit que le travail précédent, cette revue permettra de souligner dans le chapitre 4 les difficultés à conclure actuellement sur ces capacités lorsque les données sont approchées à la lumière d'une perspective cognitive considérant différents processus et leurs opérationnalisations.

CHAPITRE 3

EXPLORATION DE LA MEMOIRE DE TRAVAIL DANS LA SEP

Dans une vision princeps, Broadbent (1958) concevait la mémoire à court terme comme un passage d'informations perceptives sélectionnées vers la mémoire à long terme. Cette théorie, couplée à des résultats expérimentaux (Miller, 1956 ; Brown, 1958 ; Sperling, 1960), a permis l'émergence d'une approche modale qui signera le point de départ de nombreux travaux sur la mémoire de travail (Atkinson et Shiffrin, 1968). Cette approche propose d'associer un *registre sensoriel* au modèle initial de Broadbent (1958).

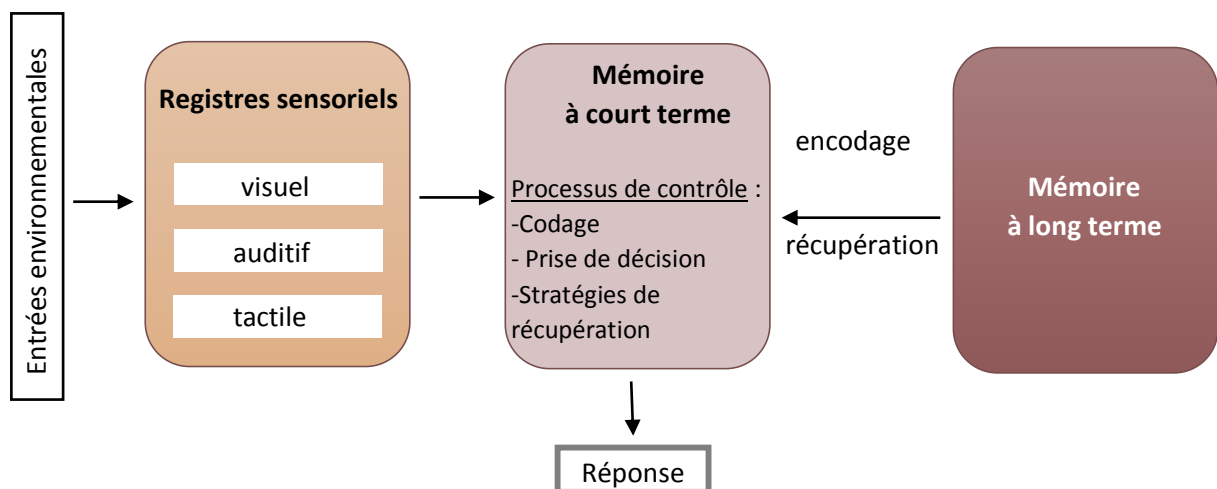


Figure 3. Modèle modal d'Atkinson & Shiffrin (1968)

Ce registre engagerait des processus attentionnels durant une très brève période de stockage (quelques millisecondes), pour permettre la transmission des informations perçues codées sous forme phonologique vers un système de mémoire à court terme, qui à capacité limitée, les copierait ensuite en mémoire à long terme. Contrairement à la mémoire à court terme, la capacité de stockage de la mémoire à long terme est définie comme potentiellement illimitée. La mémoire à court terme engagerait donc une certaine manipulation des stimuli pour permettre plus tard d'accéder aux informations stockées en mémoire à long terme. Si cette approche domine les conceptions de la mémoire à la fin des années 60, les recherches effectuées sur les

cas d'amnésie hippocampique ont rapidement permis de démontrer qu'une atteinte de la mémoire à long terme était possible sans une altération de la mémoire à court terme.

Le cas clinique qui a le plus largement contribué à la compréhension du fonctionnement mnésique est sans nul doute celui du patient H.M., initialement décrit par Brenda Milner (Scoville & Milner, 1957). Il s'agissait d'un cas d'épilepsie active pharmaco-résistante dont le foyer épileptogène était présumé situé dans la zone temporale, motivant une intervention chirurgicale (pratiquée par le chirurgien William Scoville en 1953). Cette opération a consisté en une exérèse temporale interne bilatérale, impliquant une grande partie de la formation hippocampique. La mémoire à long terme est anatomiquement supportée par le circuit de Papez, qui inclut l'hippocampe, le fornix, les corps mamillaires, les noyaux antérieurs du thalamus et le gyrus cingulaire. L'ablation a donc induit de graves conséquences, provoquant chez ce patient une amnésie rétrograde (oubli d'informations épisodiques et autobiographiques acquises avant l'intervention chirurgicale), ainsi qu'une amnésie antérograde massive au premier plan (oubli à mesure), contrastant avec des capacités intactes en mémoire immédiate. Ce n'est que peu de temps après que Shallice et Warrington (1970) ont proposé une configuration mnésique inverse au cas H.M., à partir du cas K.F., patient cérébroléché du côté de l'hémisphère gauche, qui présentait un empan à court terme altéré en présence d'une mémoire à long terme adéquate. D'autres cas présentant un profil mnésique similaire à ces maintenant célèbres patients, H.M. (Baddeley & Warrington, 1970 ; Parkin, 1997) et K.F. (Basso et al., 1982 ; Shallice & Vallar, 1990) ont été décrits. Par le constat d'une double-dissociation, ces observations amènent à envisager une dichotomie entre les mémoires à court et à long terme. En revanche, l'exemple du patient K.F. va à l'encontre d'une approche sérielle des systèmes de traitement, opérant pour l'enregistrement des informations à long terme. Cette observation semble indiquer un fonctionnement en parallèle de la mémoire à court et à long terme, contrairement à ce qui a été proposé par Atkinson et Shiffrin (1968). Alternativement, Shallice et Warrington (1970) ont établi un modèle basé sur l'indépendance des deux systèmes de mémoire, dans lequel il est postulé que les informations ne transitent pas obligatoirement de la mémoire à court terme vers la mémoire à long terme. Selon ce principe, les deux systèmes peuvent être altérés séparément. Ces nouvelles conceptions dynamiques de la mémoire à court terme mettront l'accent sur ce qui sera plus tard associé à la mémoire de travail. Le modèle de Baddeley (1986) constitue l'un des modèles fonctionnels les plus référencés dans le domaine de la psychologie cognitive. Celui-ci réintègre le concept de mémoire de travail utilisé par Atkinson et Shiffrin (1968) dans une conception n'envisageant pas seulement la mémoire à court terme comme une interface de rétention temporaire des informations mais comme une mémoire qui « travaille ». Cette

mémoire serait continuellement mise à l'œuvre avec un rôle actif dans la manipulation et le maintien conscient des informations à court terme, nécessaires à d'autres fonctions cognitives que celles purement mnésiques, comme le calcul, la compréhension ou le raisonnement (Gathercole & Baddeley, 1993). Les auteurs proposent donc que des fonctions soient sous la dépendance fonctionnelle de ces composantes multiples. Cette nouvelle taxonomie aidera rapidement à la compréhension de déficits s'étendant à plusieurs fonctions cognitives, ce qui favorisera très nettement son avènement dans la littérature. La mémoire à court terme n'y est plus conceptualisée comme unitaire. Telle une *mémoire tampon*, la mémoire de travail solliciterait un certain niveau de ressources attentionnelles, et ferait appel à des sous-composantes spécialisées, la *boucle phonologique* et le *calepin visuo-spatial*. L'ensemble serait contrôlé par un système coordinateur appelé « l'administrateur central » qui gérerait les ressources attentionnelles. La boucle phonologique et le calepin visuo-spatial, faisant office de *systèmes esclaves*, comprendraient une unité de traitement de l'information respectivement auditivo-verbale et visuelle, qui par un processus de décodage/conversion phonologique puis de récapitulation articulatoire, permettrait le passage des informations vers une unité de stockage dans laquelle l'information serait temporairement maintenue.

En complément de la répétition subvocale, la récapitulation articulatoire permettrait de rafraîchir les informations pour les maintenir temporairement stockées au sein du registre phonologique. Plus tard, Baddeley et Hitch envisageront l'existence d'une passerelle entre la mémoire de travail et la mémoire épisodique (Baddeley & Hitch, 2000), renvoyant à la notion de « buffer épisodique ». Ce dernier est conçu comme un système d'alliance des traces mnésiques présentes en mémoire de travail et en mémoire à long terme, permettant de modaliser l'ensemble en une représentation intégrée. Il s'agit d'un système de stockage temporaire d'informations multimodales contextualisées dans le temps et l'espace. Le buffer épisodique serait lui aussi sous l'égide de l'administrateur central. L'adhésion à ce modèle en cognition implique de considérer d'une part l'existence de structures de stockage temporaires par les systèmes esclaves, et d'autre part celle d'unités de traitement opérant pour modéliser l'information via l'administrateur central et le buffer épisodique.

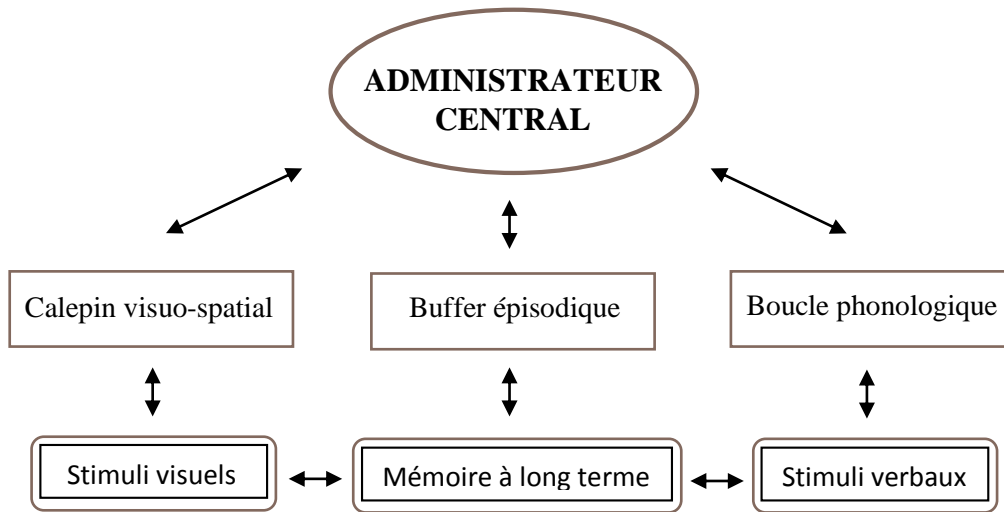


Figure 4. *Modèle à composantes multiples révisé de Baddeley & Hitch (2000)*

ARTICLE 1 : Short-term memory impairment sparing the central executive in relapsing-remitting multiple sclerosis?

(article publié dans le *Journal of Neurology and Neurophysiology*)

L'article qui suit présentera les tâches que nous avons appliquées dans la SEP pour évaluer chaque composante du modèle de Baddeley ainsi que les résultats afférents au fonctionnement des systèmes esclaves et de l'administrateur central collectés auprès de 128 SEP rémittentes. Ce travail a été conduit dans le cadre d'une étude multicentrique française entre les CHU de Besançon, Nancy et Reims (PHRC).



Short-Term Memory Impairment Sparing the Central Executive in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis?

Ehrlé Nathalie^{1-3*}, Omigie Diana²⁻⁴, Saenz Amaya^{1,2}, Debouverie Marc⁵, Rumbach Lucien⁶, Chaunu Marie-Pierre¹ and Bakchine Serge¹⁻³

¹Service de Neurologie, CHU de Reims, France

²Equipe de Neuropsychologie et Cognition auditive, Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies EA 4559, Université de Lille-Nord de France, France

³Centre mémoire de recherche et de ressources (CMRR) de Champagne-Ardenne, France

⁴Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

⁵Service de Neurologie and Faculté de Médecine, CHU de Nancy, France

⁶Service de Neurologie and Faculté de Médecine, CHU de Besançon, France

*Corresponding author : Nathalie Ehrlé, Service de Neurologie, CHU de Reims 45, rue Cognacq Jay, 51092 Reims Cedex, France; Tel: 33326783964/3089; Fax: 33326832668; E-mail: nehrlé@chu-reims.fr

Rec Date : Feb 24, 2014, Acc Date : Mar 22, 2014, Pub Date : Mar 28, 2014

Copyright: © 2014 Ehrlé N, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abstract

Objective: It is widely accepted that working memory (WM) impairment has a high incidence in multiple sclerosis (MS). However, this WM impairment has rarely been analyzed with reference to a cognitive model. The aim of the study was to determine whether dysfunction in MS is due to WM or short-term memory deficits.

Methods: We assessed the components of Baddeley's WM cognitive model, which include the phonological loop, visual sketch and central executive. Seventeen conditions implicating short term memory and executive functions (flexibility, inhibition, manipulation) were carried out by 128 MS patients diagnosed with RRMS, and 30 age matched healthy controls. Also assessed were three tasks of motor speed namely the Overt articulation rate, Digit-symbol copy test and Digit-symbol coding test.

Results: In all but three conditions, the MS group scored significantly below the control group (Mann-Whitney tests), suggesting a short-term memory deficit in MS. However, when performances in the central executive conditions were expressed proportionally to a baseline, the patient group behaved in a similar way to the control group. Finally, no relationship could be shown between the impairment in WM tasks and the motor speed tasks.

Conclusions: Our results suggest an impairment of short-term memory in MS patients but with a relative preservation of WM. Critically, this conclusion is not in agreement with the widespread notion of WM deficit in MS

Keywords: Multiple sclerosis; Working memory; Short-term memory; Central executive; Relapsing-remitting; Phonological loop; Visual sketchpad; Speed

Introduction

The current study addressed the issue of working memory (WM) impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients, employing the definition of WM based on Alan Baddeley's model [1-3] in cognitive psychology. Built on previous existing models of short-term memory, this structural model [2-4] proposed the existence of two subsystems that are dependent upon a third attentionally-limited control component, the central executive. According to Baddeley, the phonological loop subsystem deals with verbal and acoustic information while the visuospatial sketchpad processes visual and spatial material. More recently, a fourth subsystem, the episodic buffer, has been added and is suggested to relate WM with long-term memory [1] by integrating information from multiple sources. The phonological loop has, itself, been divided into two subcomponents: the phonological store and the articulatory rehearsal system. The former is a temporary storage system that holds memory traces over a matter of seconds while the latter is responsible for refreshing these

memory traces that would otherwise disappear at the end of the few-seconds delay. This articulatory rehearsal system is held to involve a subvocal rehearsal component, which not only maintains the information within the store, but also permits the transfer of visual information to the phonological store, provided the items can be named [3]. The phonological loop, which is by far the best-developed component of the WM model, has been suggested to be particularly suited to the retention of sequential auditory information. The phonological loop also appears to play an important role in long-term phonological learning, being associated with the development of vocabulary in children and the speed of acquisition of foreign language vocabulary in adults [5]. The visuospatial sketchpad is held to maintain visual and spatial information that is either directly perceived or internally generated by mental imagery. Logie [6] proposed to fractionate this component into a visual storage subcomponent (visual cache) and a more dynamic retrieval component (inner scribe), leading to the concepts of a visual store that mainly deals with color and shape, and a dynamic store, that is concerned with motor and kinesthetic information. The visual store is held to show a close connection with attention and action whereas the dynamic store is believed to share resources with spatial attention and oculomotor control [7]. The sketchpad serves the function of integrating spatial,

visual and possibly kinesthetic information into a unified representation that may be temporarily stored and manipulated. The central executive is generally considered the main factor determining individual differences in WM span [3,8]. It tends to be highly correlated with tasks of complex cognitive skills, such as standard measures of intelligence [9]. For these reasons, damage to the central executive is likely to lead to the most disabling impairment of WM. The central executive component can be fractionated into a number of executive subprocesses [10,11]. An important point to note is that the two slave systems (phonological loop and visual sketchpad) relate simply to short-term storage, while it is the central executive that is taken to support WM, by means of supplementary processes carried out on this stored information.

An important limitation in the MS literature is that tests previously used to assess WM in these patient populations have also been sensitive to other factors and have thus precluded the specific assessment of WM components [12]. This is illustrated in two of the most frequently used tests in the MS literature, the PASAT and the digit span. The Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) consists of a series of randomized digits presented at a regular rate with the task of the subject being to add each new heard digit to the digit immediately preceding it. Abnormal performances on the PASAT were initially emphasized by Rao in his seminal paper on MS cognition [16] before being widely documented by the John DeLuca team [13-17]. Clinically isolated syndromes (CIS) and RRMS tend to present relatively preserved abilities compared to progressive forms of MS [18-22]. fMRI investigations, however, suggest that even in cases of normal performance, a more extensive and bilateral network may be recruited in early MS patients compared to healthy participants [18,22,23]. This phenomenon is generally viewed as a compensatory mechanism [20-24]. Thus, it would appear that the clinical form as well as the stage of MS could be relevant factors for the PASAT, although RRMS forms are relatively spared. According to Baddeley's model, the update needed for the PASAT involves the central executive, which refreshes the memory content to adapt to changing stimuli. Depending on digit format (heard or seen), the phonological loop or the visual sketchpad is also required. Because of the many causes of perturbation in this task, it is not possible to attribute a deficit to a specific working memory component. In addition, other cognitive factors, such as slowing and/or arithmetic impairment may confound the interpretation of WM deficits [25].

After the PASAT, the second most commonly used test of short-term abilities in MS patients is the digit span, requiring the immediate serial recall of a list of spoken digits. In an initial part, the subject is required to repeat digits in the same order as presented (forward span) and in a second part, to repeat them in the reverse order (backward span). The two conditions rely on the phonological loop, while the backward span also relies on the central executive. Thus, a proposition of the involvement of a central executive impairment can only be put forward in the presence of a pathological decline of the backward span in comparison to the forward span. The Corsi Block-tapping task [26] was originally developed as a non-verbal analogue of the digit span and can be regarded as a measure of spatial WM. The examiner taps blocks in a given sequence and as in the digit span task, participants are required to repeat the sequence immediately after the examiner has finished (forward and backward conditions are tested). In MS, digit spans have tended to be more widely used than block spans and impaired global digit spans have been reported in CIS as well as in various clinical forms of MS [22] including RRMS [24]. Normal performances have also been found [27,28]. For all these papers

however, no dysexecutive conclusion could be drawn since forward and backward spans were taken together in a global score. Morgen reported that the length of the backward span is correlated with cortical atrophy (as measured by VBM) and not white matter damage [21,29] but, in these studies, once again, the forward span was overlooked. Studies that have considered the two digit scores separately have only on one occasion [30] shown an impairment restricted to the backward span that would be suggestive of a deficit of the central executive. Most studies have reported either a deficit (in RRMS and secondary progressive MS [31]; in CIS [32]; in non specified clinical forms [17]) or a preservation of both digit spans (in RRMS and secondary progressive MS [33]; in RRMS [34,35]; in various clinical forms [36]). The same controversy applies to block spans with studies reporting either a backward span selectively affected [33], or both spans impaired (in various clinical forms [36]) or preserved (in RRMS [34]; in CIS [32]). Thus, RRMS patients may show a deficit in span tasks, for both digits and blocks. However, in this MS form, few studies have reported the combination of a pathological backward span and a preserved forward span [30,33] that would, in Baddeley's view, be suggestive of a dysfunctional central executive. Another methodological consideration concerns the variability in the strategies applied to digit stimuli, even in healthy subjects. The verbal task can be approached with visuospatial strategies (spontaneous visualization strategies) making it possible that visuospatial computations contribute to performance of the auditory digit span task. This in turn precludes as analysis according to a single component in Baddeley's model.

The objective of the present study was to test the hypothesis of WM deficits in RRMS patients using tasks that allow inferences relative to the multi-component model of Baddeley. In addition to carrying out assessment of the phonological loop and the sketchpad, we also considered functions of flexibility, inhibition and manipulation of the central executive. In the event that deficits were indeed observed in patients we planned to examine the possibility of a relationship between performance in these tasks and several speed cues (motor speed and articulation rate).

Method

Participants

The study included prospectively patients consulting to three French MS centres. To be included, patients needed to meet the diagnosis of RRMS according to the McDonald criteria [37] and with an EDSS ≤ 6 . The exclusion criteria were the presence of (1) cognitive impairments related to a neurological illness other than MS (prior head injury, stroke, brain tumor, etc), (2) a known psychiatric disorder, ongoing depression or a neurotic disease, (3) a history of drug, alcohol dependence or learning disability, (4) an exacerbation of symptoms over 3 months at the time of testing, (5) a corticosteroid infusion within 4 weeks prior to evaluation, and (6) an auditory or visual impairment that could interfere with cognitive assessment. Finally, 128 RRMS patients were included (94 females; 34 males) with mean age 39.6 ± 9.6 years (range: 18-64 years) and mean disease duration 10.6 ± 6.6 years (range: 1-27 years). The scores using the Expanded Disability Status Scale (EDSS) ranged from 0 to 6 (mean: 2.1 ± 1.5 , median: 2). Performances were compared to 30 age-matched healthy controls (19 females; 11 males), who served as a control group (mean age: 37 years ± 12.6 , range: 19-62 years). The protocol was

approved by the research ethics board of Reims hospital and all participants gave their informed consent.

Cognitive assessment

The WM tasks used in the current study were issued from a larger neuropsychological battery conducted in a multi-centre project. The subcomponents of the phonological loop were assessed by means of both the word-length effect (short-long words) and articulation speed (mono, tri and pentasyllabic words) for the articulatory rehearsal, and the phonological similarity effect (similar/dissimilar letters) for the phonological store. The visual and dynamic subcomponents of the sketchpad were tested with a matrix test and a block-tapping task respectively. The central executive was investigated mainly in terms of manipulation (alpha span) and, to a lesser extent, inhibition and flexibility (Stroop in four conditions adapted from Bohnen and colleagues [37]). Two less-specific tasks of WM were also applied: PASAT [39] and digit spans [40]. Each of the aforementioned tasks are described below followed by a description of their theoretical links with the multi-component model.

Tasks assessing global WM

PASAT: Recorded stimuli were presented every 3 seconds using a CD [39]. A ten-digit practice series was conducted before the 60 test

pairs. The total and the percentage of correct responses were considered. According to Baddeley, the verbal and auditory format of the digits would implicate both the phonological loop and the update process, the central executive.

Digit span: The Digit Span subtest (French version of the WAIS-R) was administered [40]. The standard scores, calculated according to Wechsler's classical procedure, correspond to the total number of sequences successfully completed for both forward and backward orders taken together. According to Baddeley's tripartite model, both forward and backward span tasks rely on the phonological loop [41] but only the latter involves the central executive (digits manipulation). As standard scores do not dissociate forward and backward responses, the longest series successfully completed in forward and reverse order were also separately considered here. The longest series successfully completed succeeded on the two trials were discarded if they were of the same length in order to remove attentional variations non-specific to WM.

Tasks specifically designed to assess working memory subcomponents according to Baddeley's model

WM components		Behavioural variables
Central executive	Manipulation	Digit forward vs backward spans
		Corsi forward vs backward spans
		Alphabetical vs serial recalls from the alpha span task
Phonological loop	Inhibition	Interference vs naming times= interference score from the Stroop test
		Flexibility
	Phonological store	Articulatory rehearsal component
Phonological store		Similar vs dissimilar letters spans = phonological similarity effect
Visual sketchpad	Visual component	Matrices spans
	Dynamic component	Forward Corsi block-tapping spans

Table 1 summarizes the links between the behavioural variables considered here and the different WM components of Baddeley's model.

Table 1. Behavioural variables in relation to Baddeley's model components.

Phonological loop tasks

Articulatory rehearsal component. In healthy subjects, evidence for the rehearsal component is provided by the word-length effect, spans being better for short words than for longer ones (i.e. pub, dog, arm versus auditorium, university, organization) as polysyllabic words take more time to rehearse. This component was assessed by tasks taken from the Côte des Neiges [42], a WM battery in the French language. Two sets of words were used: monosyllabic and tetrasyllabic words. Words of each set were matched according to the frequency of occurrence. Testing was stopped when none or only one sequence of the three trials of the same length was successfully completed. The final score corresponds to the total number of correctly reported sequences. To avoid attentional bias and rather focus on WM mechanisms, we considered the longest series successfully completed

for monosyllabic and tetrasyllabic words respectively. We thus stopped when all sequences of the same length were failed. In Baddeley's view, a reduction in span for long words compared to short ones reflects a preservation of the articulatory rehearsal component. If this word-length effect is observed in healthy participants, its size should also serve to establish a reference for RRMS patients.

Phonological store. In healthy subjects, the integrity of this component is classically expressed by sensitivity to phonemic interference: the phonological similarity effect. Spans are better (longer series of items accurately remembered) when words or letters are dissimilar compared to when they are similar in sound (i.e. pit, day, cow, pen versus man, cat, map; K, R, X, B versus C, V, B, D). To remove the influence of long-term lexical representations, the phonological similarity effect was assessed here using letters rather

than words. Tasks were once again selected from the Côte des Neiges battery [42]. Two sets of seven letters were used for constructing the sequences of similar (rhyming letters in French: B, C, D, G, P, T, V) and dissimilar items (non-rhyming letters in French: F, H, L, J, K, R, M). As with the articulatory rehearsal component, we strayed from the original administration by measuring the longest sequences correctly recalled (and not the number of correct trials) for similar and dissimilar letters respectively. A reduction in span for similar letters compared to dissimilar ones was taken to reflect a preservation of the phonological store.

Visuospatial sketchpad tasks

Visual component: This static component of the visual sketchpad is usually tested by the matrix task [43]. Following the presentation of a matrix containing some filled squares, the subject is required to indicate on an empty matrix which cells were previously filled.

Dynamic component: The dynamic component was measured with the Corsi block-tapping task (MEM-III, [44]). This test consists of nine blocks mounted on a black board arranged in a random pattern, numbered on the examiner's side. The examiner taps the blocks in a given sequence at a rate of approximately one per second. In a first part, participants are required to repeat the block sequence immediately after the examiner has finished, and in a second part in the reverse order. So as to focus on WM processes, the highest number of blocks correctly completed in forward and backward orders were considered and not the total score (number of successfully completed sequences) as recommended in Wechsler manual.

Central executive tasks

The phonological loop and the visual sketchpad support the simple storage of short-term information. The central executive is assessed with tasks that involve an active processing of this stored information. However, since an impairment of one of the two slave systems will also lead to a deficit in central executive tasks, executive conditions are classically interpreted according to baseline conditions, with the functioning of the central executive inferred from the difference between these conditions.

Alpha span task. The alpha span task [45] compares the recall of words in the same order as heard (storage only) with recall in alphabetical order (storage and manipulation). The length of the lists is also adapted according to the individual word span of the participant. As the storage requirement was equated between the two conditions, the only expected difference was the intervention of the central executive during the alphabetical condition [46]. In controls, lower performance was thus predicted in the alpha span task as compared to the serial recall task. In RRMS patients, we assumed that an impairment of the central executive would be expressed by a greater decrease, relative to controls, for the alphabetic as compared to the serial recall.

Stroop test. The Stroop test requires subjects to read the name or to name the colors of patches or words. We applied a version of the Stroop test adapted from Bohnen [37]. Besides the three classical trials (color naming, N: name the colors of colored patches; word reading, R: read color names printed in black; color-word interference: name the color of words printed in a different color), a fourth flexibility trial (F) was added. In this trial, stimuli and task were identical to the color-word interference trial except that some words were framed, and subjects were required to read these words instead of naming the color. A hundred items (patches or names of four colors: green, blue,

red and yellow) arranged in orderly rows and columns were presented in a trial. In agreement with recommendations from Lezak [46], the total time needed to name or read the stimuli was recorded. To better dissociate the effect of slowing (characteristic of MS patients) from the temporal increase due to other cognitive processes, three further scores were calculated. To take into account difficulties in lexical access, a naming score was established from the reading time ($N \text{ time} - R \text{ time} / R \text{ time} * 100$). To examine executive processes, we calculated an interference score ($I \text{ time} - N \text{ time} / N \text{ time} * 100$) from the reading time and a flexibility score ($F \text{ time} - I \text{ time} / I \text{ time} * 100$) from the interference time. Errors (self-corrected and not) were also considered. For the flexibility trial, two types of errors were obtained: color errors, whereby the subject read instead of named the color and word errors, whereby the subject kept naming instead of reading for the framed stimuli.

Tasks of motor speed

Three tasks of motor speed were used.

Overt articulation rate: Neuropsychological data suggesting dependence between the subvocal rehearsal and the overt articulation rate [47]. This overt articulation rate was nevertheless introduced here to obtain a measure of the articulation speed, according to the usual slowing observed in MS. Three lists of 10 words each, graduated in word length (1, 3 and 5 syllables), were presented five times successively. Subjects had to read each list, continuously and as fast as possible, five times. The total duration (in seconds) needed to articulate the 10 words 5 times was recorded.

Digit-symbol copy test: The number of symbols correctly copied (digit symbol-copy optional subtest from the WAIS-III? [48]) provided an index of copying speed. This test is argued to be particularly sensitive to motor slowing [49, 50].

Digit-symbol coding test: As often used in the MS literature, the classical standard score of the digit-symbol coding test (WAIS-R, [40]) was also scored.

Statistical evaluation

The normality of distributions and the homogeneity of variances were assessed with the Kolmogorov-Smirnov and the Cochran tests respectively. As most of our data did not meet these criteria, simple comparisons were tested with non-parametric tests (Mann-Whitney and Wilcoxon). However, as several of our hypotheses depended on the comparison of MS patients and healthy participants on more than one variable (i.e. forward and backward spans), parametric ANOVAs with repeated-measures were applied to look for interaction effects. When significant effects were shown in this latter case (main effects or interactions), follow up post-hoc comparisons were conducted with non-parametric tests. Correlations were assessed using the Spearman correlation test. Statistical analyses were performed using StatView for Windows (SAS Institute Inc., USA, Version 5.0). Statistical significance was set at $p < .05$.

Results

Demographical data

Control and RRMS groups were comparable for age (Mann-Whitney: $U = 1639.5$, $p = .21$) and education ($U = 1639.5$, $p = .21$). Only marginal effects of sex were observed on WM or speed performances

for the control group (span for dissimilar words: $U=52$, $p<.03$, females span being shorter than males ones; articulation rate for the first reading of the second list: $U=47$; $p<.02$, females being slower than males) and the RRMS group (articulation rate for the first reading of the first and second lists: $U=680.5$, $p<.02$; $U=697.5$, $p<.02$, females being faster than males in both conditions).

measures used in the current study. In some cases, there were some missing values due to vagaries of clinical testing (mainly timing pressures). However, except for the PASAT (13 patients declined the task), no participant wished to discontinue participation or was excluded for cognitive reasons.

WM performance

WM performances of RRMS patients and control participants are described in Table 2. All participants had valid data for most WM

Working memory tasks	MS patients	Controls	Mann-Whitney
Non-specific tasks			
	n=115	n=30	
PASAT score	40.12 (11.9)	49.5 (10.04)	$U=895.5$, $p<.0001$
PASAT %	66.76 (19.79)	82.48 (16.73)	$U=884$, $p<.0001$
	n=127	n=30	
Digit span (standard scores, WAIS-R)	9.47 (2.83)	11.4 (3.17)	
Digit forward span	5.94 (1.13)	6.43 (1.1)	$U=1484.5$, $p>.05$
Digit backward span	4.42 (1.28)	5.23 (1.33)	$U=1657.5$, $p>.05$
Articulatory rehearsal component			
	n=126	n=30	
Short-word span (1 syllable words)	4.56 (0.84)	5.23 (0.97)	$U=1184.5$, $p=.0008$
Long-word span (4 syllables words)	3.8 (0.68)	4.27 (0.78)	$U=1263$, $p=.002$
	n=100	n=28	
Phonological store component			
	n=126	n=30	
Dissimilar-letter span	4.59 (0.9)	5.4 (0.93)	$U=1026$, $p<.0001$
Similar-letter span	4.64 (1.03)	5.16 (1.08)	$U=1377.5$, $p=.02$
Dynamic component			
	n=126	n=30	
Corsi forward span	5.52 (0.97)	6.23 (1.04)	$U=1193.5$, $p=.0009$
Corsi backward span	4.98 (0.94)	5.6 (0.77)	$U=1198.5$, $p=.001$
Visual component			
	n=125	n=30	
Pattern span	7.52 (1.56)	8.2 (1.63)	$U=1449$, $p>.05$
Central executive component			
α span test	n=126	n=30	
Initial word span	4.49 (0.72)	4.93 (0.83)	$U=1307.5$, $p=.004$
Serial recall	9.06 (1.42)	9.47 (0.68)	$U=1737$, $p>.05$
Alphabetical recall	7.08 (2.75)	8.1 (2.04)	$U=1428.5$, $p>.05$

Manipulation score	-23.2 (27.72)	-14.52 (20.64)	U=1461, p>.05
Stroop test	n=116	n=30	
Reading: raw time	47.46 (9.87)	41.97 (7.42)	U=1181, p=.002
Naming: raw time	69.62 (15.02)	61.33 (10.98)	U=1172.5, p=.002
Interference: raw time	124.49 (50.91)	100.1 (20.27)	U=1134.5, p=.002
Flexibility: raw time	140.76 (49.67)	113.97 (23.82)	U=1071, p=.001
Naming score	16.98 (19.15)	14.26 (10.83)	U=1777.5, p>.05
Interference score	75.27 (58.01)	63.85 (23.23)	U=1748, p>.05
Flexibility score	4.49 (0.72)	4.93 (0.83)	U=1682, p>.05
Reading: corrected-errors	0.22 (0.61)	0.1 (0.4)	U=1699.5, p>.05
Naming: corrected-errors	0.69 (1.06)	0.57 (0.82)	U=1778, p>.05
Interference: corrected-errors	1.67 (2.15)	1.2 (1.45)	U=1609.5, p>.05
Flexibility: corrected-color-errors	1.82 (2.21)	1.3 (1.39)	U=1596, p>.05
Flexibility: corrected-word-errors	1.37 (3.13)	0.37 (0.61)	U=1537.5, p>.05
Reading: non-corrected-errors	0.11 (0.36)	0.03 (0.18)	U=1740.5, p>.05
Naming: non-corrected-errors	0.23 (0.77)	0.1 (0.31)	U=1780.5, p>.05
Interference: non-corrected-errors	0.73 (1.39)	0.3 (0.6)	U=1558, p>.05
Flexibility: non-corrected-color-errors	0.34 (0.75)	0.1 (0.31)	U=1365.5, p>.05
Flexibility: non-corrected-word-errors	0.17 (0.58)	0.07 (0.25)	U=1671, p>.05

Table 2. Working memory performances of both groups.

Tasks assessing global WM

PASAT: Non-parametric Mann-Whitney tests revealed that RRMS patients obtained lower scores than controls for both total and percentage of correct responses (correct responses: $U=895$, $p<.0001$; percentages: $U=884$, $p<.0001$).

Digit span: The digit span scores of RRMS patients and healthy participants were transformed into standard scores according to the instructions in the published manual (WAIS-III, [48]). The comparison between groups was carried out with Mann-Whitney tests. RRMS patients obtained lower standard scores than healthy participants ($U=813.5$, $p=.0001$).

With regard to the longest series successfully completed, the influence of repetition order (direct/reverse) was examined using a repeated-measures ANOVA with Group (healthy participants, RRMS patients) as the between-subject factor, and Order (forward, backward) as the within-subject factor. We found a significant main effect of Order, backward spans being shorter than forward ones ($F(1,155)=105.82$, $p<.001$), and a significant main effect of Group, spans of RRMS patients being shorter than those of healthy participants ($F(1,155)=9.94$, $p=.002$). There was no significant Group x Order interaction ($F(1,155)=1.53$, $p>.05$).

Tasks specifically designed to assess working memory subcomponents according to Baddeley's model

Phonological loop tasks

Articulatory rehearsal component assessment: A statistical analysis of the word-length effect was carried out using a repeated-measures ANOVA, with Group (healthy participants, RRMS patients) as the between-subjects factor, and Length (short, long words) as the within-subjects factor. We found a significant main effect of Length ($F(1,154)=$, $p<.0001$), short-words yielding longer spans than long-words, and Group ($F(1,154)=17.02$, $p<.0001$), spans of RRMS patients being worse than those of healthy participants. The Group x Length interaction was not significant ($F(1,154)=1.72$, $p>.05$), suggesting a similar word-length effect in the two groups.

Phonological store assessment: The phonological similarity effect was analysed with a repeated-measures ANOVA with Group (healthy participants, RRMS patients) as the between-subjects factor, and Phonology (dissimilar, similar) as the within-subjects factor. Only the main effect of Group was significant ($F(1,154)=14.96$, $p=.0002$), RRMS patients obtaining poorer performances than controls. The ANOVA failed to show any significant main effect of Phonology ($F(1,154)=.84$, $p>.05$) or Group x Phonology interaction ($F(1,154)=2.22$, $p>.05$). Non-parametric tests (Wilcoxon) confirmed that, for both groups, the difference between similar and dissimilar items was not significant.

Visuospatial sketchpad tasks

Visual component: Corsi span performance for forward and backward conditions was assessed by an ANOVA with Group as a between-subject factor (healthy participants, RRMS patients), and Order (direct, reverse) as a within-subject factor. A significant main

effect of Group was demonstrated ($F(1,154)=17.02, p<.0001$), spans of RRMS patients being shorter than those of healthy participants. A significant main effect of Order was also observed ($F(1,154)=31.70, p<.0001$) but the Group x Order interaction was not significant ($F(1,154)=.17, p>.05$).

Dynamic component: For the matrix task, no statistical difference was revealed between RRMS patients and healthy participants for the memory of visual patterns ($U=1449, p>.05$).

Central executive tasks

Alpha span task the results of the alpha span task revealed a significant difference between the groups for the baseline condition ($U=1307, p<.009$), word span of RRMS patients being worse than those of healthy participants. However, when individual performance was considered in the subsequent recalls, no significant difference was observed either for the serial recall ($U=1737, p>.05$) or for the alphabetical one ($U=1428.5, p>.05$). A repeated-measures ANOVA with Group (healthy participants, RRMS patients) as the between-subject factor, and Recall (serial, alphabetical) as the within-subject factor was performed. A main effect of Recall was demonstrated ($F(1,148)=59.36, p<.0001$): as predicted, alphabetical recall was worse

than serial recall. Only a tendency was observed for the main effect of Group ($F(1,148)=3.75, p=.05$), MS patients tending towards lower performance than healthy controls. The interaction Group x Recall didn't reach significance ($F(1,148)=2.19, p>.05$).

Stroop test For the Stroop test, the time taken to carry out the task increased from trial to trial for each group (Wilcoxon values not reported here). RRMS patients were significantly slower than healthy participants in every trial (Mann-Whitney tests on raw times), suggesting abnormal lexical access, interference sensitivity and cognitive flexibility. However, when slowing was not considered from raw times but expressed proportionally between the times, the differences between groups were no longer significant (Mann-Whitney tests on scores). None of the differences between groups revealed significances for the errors, corrected or not.

Tasks of motor speed

Overt articulation rate Table 3 presents the results of controls and RRMS for the three tasks of motor speed.

Processing speed tasks	MS patients	Controls	Mann-Whitney
Overt articulation rate			
Time (seconds) to articulate (1 syll. words)	3.75 (1.04)	2.98 (0.57)	$U=813.5, p<.0001$
Time (seconds) to articulate (3 syll. words)	5.34 (1.36)	4.47 (1.12)	$U=872.5, p=.0005$
Time (seconds) to articulate (5 syll. words)	8.71 (2.23)	7.21 (2.06)	$U=773, p<.0001$
Digit-symbol copy test			
	n=126	n=30	
Nb of symbols correctly copied	98.56 (29.04)	122.27 (14.53)	$U=974.5, p<.0001$
Digit-symbol coding test			
	n=127	n=30	
Standard score	8.82 (3.29)	12.3 (2.91)	$U=833.5, p<.0001$

Table 3. Processing speed performances of both groups.

An analysis of variance was performed on the articulation speed (time in seconds to articulate a list of words). We first considered the mean time of the five measures obtained for each of the three lists. There was a main effect of Group ($F(1,260)=12.86, p=.0005$), RRMS patients being slower than controls to repeat the words, and a main effect of List ($F(2,256)=647.22, p<.0001$), showing a classical word-length effect: whereby time to repeat the lists were longer for pentasyllabic words as compared to trisyllabic words and for trisyllabic words as compared to monosyllabic ones (all these differences being significant using Wilcoxon tests). There was also a Group x List interaction, the difference between the groups increasing with word-length.

Digit-symbol copy and digit-symbol coding tests: For the digit-symbol tests, RRMS patients copied significantly less symbols

($U=974.5, p<.0001$) and obtained lower standard scores ($U=833.5, p<.0001$) than controls.

Correlations between performances of RRMS and motor speed Correlations between the three indices of motor speed and impaired performances of RRMS patients were examined (Table 4). The articulation rate was considered in terms of the first articulation time for each list: one, three and five syllables words. We expected to find higher correlations between digit-symbol copy scores and tasks implying manual responses (i.e. Corsi block-tapping task) as compared to oral responses (i.e. digit span). Conversely, a higher correlation was predicted to exist between articulation rates and tasks implying oral responses as compared to manual responses.

	First time (seconds) to articulate (1 syll. words)	First time (seconds) to articulate (3 syll. words)	First time (seconds) to articulate (5 syll. words)	Digit-symbol copy test (WAIS-III)	Digit-symbol coding test (WAIS-R)
PASAT score	-.019, NS	-.086, NS	-.115, NS	.211, p=.0245	.558,* p<.0001
PASAT %	-.023, NS	-.089, NS	-.121, NS	.213, p=.0231	.566,* p<.0001
Digit forward span	-.055, NS	-.018, NS	-.051, NS	-.143, NS	.278, p=.0018
Digit backward span	-.135, NS	-.204, p=.0437	-.248, p=.014	.262, p=.0034	.342, p=.0001
Short-word span (1 syll. words)	.014, NS	-.029, NS	-.007, NS	.117, NS	.246, p=.006
Long-word span (4 syll. words)	-1.948E-4, NS	.041, NS	.065, NS	.112, NS	.212, p=.0176
Articulatory speed Time (seconds) to articulate (1 syll. words)	.828,* p<.0001	.764,* p<.0001	.726,* p<.0001	-.605,* p<.0001	-.343, p=.0007
Time (seconds) to articulate (3 syll. words)	.737,* p<.0001	.931,* p<.0001	.842,* p<.0001	-.586,* p<.0001	-.266, p=.0084
Time (seconds) to articulate (5 syll. words)	.637,* p<.0001	.817,* p<.0001	.930,* p<.0001	-.639,* p<.0001	-.228, p=.0239
Dissimilar-letter span	-.131, NS	-.075, NS	-.158, NS	.211, p=.0183	.363, p<.0001
Similar-letter span	-.127, NS	-.187, NS	-.177, NS	.289, p=.0012	.301, p=.0008
Corsi forward span	-.07, NS	-.175, NS	-.086, NS	.257, p=.004	.243, p=.0067
Corsi backward span	.005, NS	-.017, NS	-.01, NS	.086, NS	.225, p=.0118
α span test Initial word span	-.109, NS	-.122, NS	-.078, NS	.239, p=.0076	.243, p=.0066
Stroop test Reading: raw time	.375, p=.0003	.396, p=.0001	.382, p=.0002	-.287, p=.0015	-.524,* p<.0001
Naming: raw time	.295, p=.0041	.383, p=.0002	.409, p<.0001	-.34, p=.0002	-.545,* p<.0001

Interference: raw time	.329, p=.0015	.416, p<.0001	.409, p<.0001	-.303, p=.001	-.534,* p<.0001
Flexibility: raw time	.285, p=.0071	.314, p=.0031	.306, p=.0039	-.355, p=.0001	-.614,* p<.0001

Table 4. Correlations between the three indexes of processing speed and impaired performances of RRMS patients

The two indices of motor slowing were negatively correlated (digit-symbol copy and articulatory rates). Aside from correlations between articulatory speeds, no relevant correlation was obtained between articulatory rates and the WM performances of RRMS patients. For the digit-symbol copy test, the only observed correlations were between the articulatory rates, a longer time to articulate being linked to fewer copied symbols. For the standard score of the digit-symbol coding, positive correlations were found with the PASAT (the number of correct responses in the digit-symbol coding was linked to the number of correct responses with the PASAT for both raw score and percentage), and negative correlations with the four conditions of the Stroop test (the number of correct responses in the digit-symbol coding correlated negatively to the time to complete the Stroop conditions).

Discussion

In the present study, we examined the functioning of WM components in RRMS patients and healthy controls in terms of the Baddeley model [1-7]. Seventeen conditions implicating short term memory and executive functions (flexibility, inhibition, manipulation) were carried out and we observed that in all but three conditions (the matrix task and the serial and alphabetical recalls from the alpha span), the patient group scores were significantly below the control group. However, while considered globally, our RRMS patients showed a deficit in short-term memory abilities, consistent with the prevailing view of WM impairment as a cognitive feature of MS, cognitive analysis of the same performances suggested a normal WM processing, for the central executive in particular.

The two tasks assessing global WM (digit spans and PASAT) revealed impairments in RRMS patients who obtained shorter spans compared to controls for forward and backward measures. To our knowledge, few studies on RRMS have separately considered the two digit scores for both digit spans. Restricted impairment of the backward span was not found in the current study, as exceptionally reported in a previous paper [30]. Nor was there a significant decline in backward as compared to the forward span in RRMS patients, which would indicate a deficit of the central executive. We observed that the PASAT revealed abnormal performance in our patients. While functional neuroimaging literature has suggested an abnormal network early in the disease [18,22-24], no clear deficit has been shown in RRMS in particular [18-20,22]. One reason for the current results could be the more severe damage in our RRMS patients, who obtained an EDSS higher than that reported in other studies for similar disease duration.

We carried out an analysis of the short-term deficit according to Baddeley's WM model. With regard to the phonological loop, the same classical word-length effect (short versus long words) was observed in both groups, suggesting the integrity of the articulatory rehearsal component in RRMS patients. For the phonological store (phonologically similar versus dissimilar letters), RRMS patients

performed worse than controls for both similar and dissimilar items. However, their results could not be attributed to an impairment of the phonological component since we did not observe the classical phonological similarity effect even in healthy participants. Importantly, the failure to observe the classical phonological similarity effect may be due to a linguistic bias in Quebec and France, as some meaningless sequences of letters in the Canadian battery [42] unfortunately correspond to French acronyms. With regard to the visuospatial sketchpad, the performances of RRMS patients in the matrix task did not differ from those of control subjects, in support of a functioning visual component in RRMS group. For the dynamic component, assessed with the Corsi block-tapping task, shorter spans were observed in RRMS patients as compared to controls for both forward and backward spans. The same applies to Corsi block spans with studies reporting either a selective backward span [33], or impairments (in various clinical forms [36]) or preservation (in RRMS [34]; in CIS [32]) in both spans. Our results indicated dynamic component impairment in RRMS. However, the deleterious effect of manipulation as compared to simple storage (backward versus forward spans) appeared to be proportional for both groups. This result suggests a relative preservation of the central executive in RRMS. The same pattern of performance was observed for the digit spans. Despite a deficit in RRMS patients for both repetition orders, a similar decrease between forward and backward spans was observed in the two groups. Convergent results were found in the tasks designed to assess subcomponents of the central executive. For the alpha span task, the difference between serial and alphabetical recalls, which is often taken to reflect the involvement of the central executive, appeared to be similar in both groups. Similarly, for the Stroop test, the relative timing performances of RRMS patients through the four conditions corresponded to those of healthy participants provided that their slowing had been controlled. While the raw times of the RRMS groups were longer than those of the control group in interference and flexibility conditions, this difference disappeared when time is expressed according to the other conditions. Whereas a clear slowing was demonstrated in RRMS patients for this test, no evidence for an impairment of their central executive was shown. In sum, our RRMS patients showed a deficit in short-term memory but cognitive analysis of the same performances suggests a normal WM processing, for the central executive in particular. Critically, this conclusion is not in agreement with the widespread notion of WM deficit in MS [12,28,30,51-68]. Our findings here would need to be confirmed with other studies but nevertheless they emphasize the necessity of accurately choosing the fitting methodology (tasks and behavioural factors) for draw definitive conclusions.

WM deficits in RRMS patients could be, in part, the consequence of more basic factors such as slowing. However, despite the use of two indices quantifying manual and vocal speeds respectively, no correlation could be shown between the impairment in WM tasks and the motor speed. Several studies have reported a contribution of processing speed to WM [53,54,59,69,70]. One possibility is that the present difficulties of RRMS patients are explainable by a bradyphreny, in the absence of motor slowing. It is of interest that the only correlations observed here were between the two most demanding tasks (PASAT, Stroop) and the digit-symbol coding. This test is taken to be relatively unaffected by intellectual level, memory or learning [71,72]. Contrary to our two indices of pure motor slowing (digit symbol-copy and articulatory rates), the digit-symbol coding may nevertheless assess some associated cognitive processing speed. Our results demonstrate the difficulty in assessing slowing in

neuropsychological studies, as frequently reported in MS literature [70].

A final important result of the present work concerns the central executive. RRMS patients exhibit normal performance for all the subprocesses considered here: manipulation (backward digit span, backward bloc span, alpha span), flexibility and inhibition (Stroop). This preservation does not appear to be due to a bias in RRMS sample (which could be cognitively well-preserved) since this good executive functioning was observable despite short-term impairment. This result has pertinence for everyday life, as central executive is both believed to be an important determinant of individual differences in WM span, and to be involved in high level processes [3,8,9]. For cognitive rehabilitation, these results also demonstrate the importance of using a detailed component analysis to avoid unnecessary WM or executive training. Finally, with regard to longitudinal studies, the results shown here may explain why only a slow executive decrease is usually reported in follow-up despite apparent early dysfunction [28].

In summary, we developed in this study a methodology which allowed us to assess the different components of Baddeley's WM model in MS patients. Our results support the hypothesis of an isolated impairment of both slaves systems (phonological loop and visual sketchpad), causing a simple disruption of short-term storage. On the contrary, we found no argument suggesting a disruption of the central executive, a third component which allows additional processes to be carried out on short-term stored information (flexibility, manipulation, inhibition,...). In this preliminary study, the relative small sample of patient may weaken our results, in relation to patients selection bias. Although we carefully analyzed these potential biases (such as disease duration, EDSS stage, educational level, type of MS medicine...) without finding any significant effect, our results have to be corroborated on a larger sample.

Financial support

This study was funded by a hospital grant (clinical hospital research project: PHRC 2002-R11-05).

References

1. Baddeley AD (2000) The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences* 4(11): 417-423.
2. Baddeley AD, Hitch GJ (1974) Working Memory. In G.H. Gower (Ed), *The psychology of learning and motivation* (Vol 8) London: Academic Press.
3. Baddeley A (2003) Working memory and language: an overview. *J Commun Disord* 36: 189-208.
4. Repovs G, Baddeley A (2006) The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience* 139: 5-21.
5. Baddeley A, Gathercole S, Papagno C (1998) The phonological loop as a language learning device. *Psychol Rev* 105: 158-173.
6. Logie RH (1995) *Visuo-spatial working memory*, Hove, UK: Lawrence Erlbaum Associates.
7. Repovs G, Baddeley A (2006) The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience* 139: 5-21.
8. Daneman M, Carpenter PA (1980) Individual differences in working memory and reading. *J. Verbal Learning and Verbal Behavior*, 19: 450-466.
9. Daneman M, Merikle PM (1996) Working memory and language comprehension: A meta-analysis. *Psychon Bull Rev* 3: 422-433.

10. Baddeley A (1996) Exploring the central executive. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 49: 5-28.
11. Shallice T (2002) Fractionation of the supervisory system. In *Principles of frontal lobe function* (Eds DT Stuss& RT Knight) 261-77. New York: Oxford University Press.
12. Litvan I, Grafman J, Vendrell P, Martinez JM (1988) Slowed information processing in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 45: 281-285.
13. DeLuca J, Barbieri-Berger S, Johnson SK (1994) The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *J Clin Exp Neuropsychol* 16: 183-189.
14. DeLuca J, Johnson SK, Natelson BH (1993) Information processing efficiency in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 50: 301-304.
15. Diamond BJ, DeLuca J, Kim H, Kelley SM (1997) The question of disproportionate impairments in visual and auditory information processing in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 19: 34-42.
16. Diamond BJ, Johnson SK, Kaufman M, Graves L (2008) Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology* 23: 189-199.
17. Lengenfelder J, Bryant D, Diamond BJ, Kalmar JH, Moore NB, et al. (2006) Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 21: 229-238.
18. Audoin B, Ibarrola D, Ranjeva JP, Confort-Gouny S, Malikova I, et al. (2003) Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. *Hum Brain Mapp* 20: 51-58.
19. Fisk JD, Archibald CJ (2001) Limitations of the Paced Auditory Serial Addition test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society* 7: 363-372.
20. Mainero C, Pantano P, Caramia F, Pozzilli C (2006) Brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis: insights from functional MRI studies. *Journal of Neurological Sciences* 245: 93-98.
21. Morgen K, Sammer G, Courtney SM, Wolters T, Melchior H, et al. (2007) Distinct mechanisms of altered brain activation in patients with multiple sclerosis. *NeuroImage* 37: 937-946.
22. Rachbauer D, Kronbichler M, Ropele S, Enzinger C, Fazekas F (2006) Differences in cerebral activation patterns in idiopathic inflammatory demyelination using the paced visual serial addition task: An fMRI study. *Journal of Neurological Sciences* 244: 11-16.
23. Chiaravalloti N, Hillary F, Ricker J, Christodoulou C, Kalnin AJ, et al. (2005) Cerebral activation patterns during working memory performance in multiple sclerosis using fMRI. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 27: 33-54.
24. Staffen W, Mair A, Zauner H, Unterrainer J, Niederhofer H, et al. (2002) Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain* 125: 1275-1282.
25. Tombaugh TN (2006) A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol* 21: 53-76.
26. Milner B (1971) Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br Med Bull* 27: 272-277.
27. Laatu S, Revonsuo A, Hämäläinen P, Ojanen V, Ruutiainen J (2001) Visual object recognition in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 185: 77-88.
28. Morgen K, Sammer G, Courtney SM, Wolters T, Melchior H, et al. (2006) Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimage* 30: 891-898.
29. Piras MR, Magnano I, Canu EDG, Paulus KS, Satta WM, et al. (2003) Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol, Neurosurg Psych*, 74: 878-885.
30. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F (1991) Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 41: 685-691.
31. Drake MA, Carrá A, Allegri RF, Luetic G (2006) Differential patterns of memory performance in relapsing, remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Neurol India* 54: 370-376.
32. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, et al. (2007) Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 13: 124-127.
33. Wachowius U, Talley M, Silver N, Heinze HJ, Sailer M (2005) Cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 27: 65-77.
34. Olivares T, Nieto A, Sánchez MP, Wollmann T, Hernández MA, et al. (2005) Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 11: 191-197.
35. Roca M, Torralva T, Meli F, Fiol M, Calcagno M, et al. (2008) Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts. *Mult Scler* 14: 364-369.
36. Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH (2006) Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol* 253: 1002-1010.
37. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, et al. (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50: 121-127.
38. Bohnen N, Twijnstra A, Jolles J (1992) Performance in the Stroop color word test in relationship to the persistence of symptoms following mild head injury. *Acta Neurol Scand* 85: 116-121.
39. Mazza S, Naegele B (2004) Test d'attention soutenue : PSAST modifié. Adaptation française. De Boeck
40. Wechsler D (1989) WAIS-R. Echelle d'intelligence de Wechsler pour adultes. Edition révisée. ECPA
41. Gerton BK, Brown TT, Meyer-Lindenberg A, Kohn P, Holt JL, Olsen RK, Berman KF (2004) Shared and distinct neurophysiological components of the digits forward and backward tasks as revealed by functional neuroimaging. *Neuropsychologia* 42: 1781-1787.
42. Belleville S, Chatelais J, Fontaine F, Lussier I, Peretz I, Renascau-Leclerc C (1992) Batterie informatisée d'évaluation de la mémoire Côte-des-Neiges. Montréal: C.H. Hospitalier Côte-des-Neiges.
43. Wilson JI, Scott JH, Power KG (1987) Developmental differences in the span of visual memory for pattern. *British Journal of Developmental Psychology* 5: 249-255.
44. Wechsler D (2001) MEM-III. Echelle clinique de mémoire. 3ème édition. ECPA.
45. Belleville S, Rouleau N, Caza N (1998) Effect of normal aging on the manipulation of information in working memory. *Mem Cognit* 26: 572-583.
46. Lezak MD (1995) *Neuropsychological assessment*. 3rd Ed. New York: Oxford University Press.
47. Baddeley AD, Wilson B (1985) Phonological coding and short-term memory in patients without speech. *Journal of Memory and Language* 24: 490-502.
48. Wechsler D (2000) WAIS-III. Echelle d'intelligence de Wechsler pour adultes. 3ème édition. ECPA
49. Joy S, Fein D, Kaplan E, Freedman M (2001) Quantifying qualitative features of Block Design performance among healthy older adults. *Arch Clin Neuropsychol* 16: 157-170.
50. Milberg WP, Hebben N, Kaplan E (1996) The Boston process approach to neuropsychological assessment. In I Grant & KM Adams (Eds). *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders* 65-86. New York: Oxford University Press.
51. Beatty WW, Goodkin DE, Beatty PA, Monson N (1989) Frontal lobe dysfunction and memory impairment in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Brain and Cognition* 11: 73-86.
52. Bobholz JA, Rao SM (2003) Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 16: 283-288.
53. Covey TJ, Zivadinov R, Shucard JL, Shucard DW (2011) Information processing speed, neural efficiency, and working memory performance in

- multiple sclerosis: differential relationships with structural magnetic resonance imaging. *J Clin Exp Neuropsychol* 33: 1129-1145.
54. DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND (2004) Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol* 26: 550-562.
 55. De Sonneville LM, Boringa JB, Reuling IE, Lazeron RH, Adèr HJ, et al. (2002) Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 40: 1751-1765.
 56. Deloire MS, Salort, E, Bonnet, M, Arimone, Y, Boudineau, M, et al. (2005) Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76: 519-526.
 57. Demaree HA, DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ (1999) Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67: 661-663.
 58. Fielding J, Kilpatrick T, Millist L, White O (2009) Antisaccade performance in patients with multiple sclerosis. *Cortex* 45: 900-903.
 59. Genova HM, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND, Moore NB, DeLuca J (2012) Processing speed versus working memory: contributions to an information-processing task in multiple sclerosis. *Appl Neuropsychol Adult* 19: 132-140.
 60. Grigsby J, Kaye K, Busenbark D (1994) Alphanumeric sequencing: a report on a brief measure of information processing used among persons with multiple sclerosis. *Percept Mot Skills* 78: 883-887.
 61. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Reuling IEW, et al. (2004) Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 63: 335-339.
 62. Paul RH, Beatty WW, Schneider R, Blanco CR, Hames KA (1998) Cognitive and physical fatigue in multiple sclerosis: relations between self-report and objective performance. *Appl Neuropsychol* 5: 143-148.
 63. Pelosi L, Geesken JM, Holly M, Hayward M, Blumhardt LD (1997) Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain* 120 : 2039-2058.
 64. Rao SM, Reingold SC, Ron MA, Lyon-Caen O, Comi G (1993) Workshop on Neurobehavioral Disorders in Multiple Sclerosis. Diagnosis, underlying disease, natural history, and therapeutic intervention. *Archives of Neurology* 50: 658-662.
 65. Ruchkin DS, Grafman J, Krauss GL, Johnson R Jr, Canoune H, et al. (1994) Event-related brain potential evidence for a verbal working memory deficit in multiple sclerosis. *Brain* 117 : 289-305.
 66. Sperling RA, Guttmann CRG, Hohol MJ, Warfield SK, Jakab M, et al. (2001) Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis. A longitudinal study. *Archives of Neurology* 58: 115-121.
 67. Sweet LH, Vanderhill SD, Jerskey BA, Gordon NM, Paul RH, et al. (2010) Subvocal articulatory rehearsal during verbal working memory in multiple sclerosis. *Neurocase* 16: 418-425.
 68. Thornton AE, Raz N (1997) Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology* 11: 357-366.
 69. Leavitt VM, Lengenfelder J, Moore NB, Chiaravalloti ND, DeLuca J (2011) The relative contributions of processing speed and cognitive load to working memory accuracy in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 33: 580-586.
 70. Macniven JA, Davis C, Ho MY, Bradshaw CM, Szabadi E, et al. (2008) Stroop performance in multiple sclerosis: information processing, selective attention, or executive functioning? *J Int Neuropsychol Soc* 14: 805-814.
 71. Erber JT, Botwinick J, Storandt M (1981) The impact of memory on age differences in digit symbol performance. *J Gerontol* 36: 586-590.
 72. Glosser G, Butters N, Kaplan E (1977) Visuo-perceptual processes in brain damaged patients on the digit symbol substitution test. *Int J Neurosci* 7: 59-66.

This article was originally published in a special issue, entitled:
"Neurodegenerative Diseases: Symptoms and Therapeutics", Edited by Jin
 J Luo, Temple University School of Medicine USA

CHAPITRE 4

EXPLORATION DE LA MEMOIRE EPISODIQUE DANS LA SEP

**ARTICLE 2 : Atteinte de la mémoire épisodique verbale dans la sclérose en plaques :
Revue critique des processus cognitifs concernés et de leur exploration**

(article soumis dans la *Revue Neurologique*)

**Atteinte de la mémoire épisodique verbale dans la sclérose en plaques :
revue critique des processus cognitifs concernés et de leur exploration.**

**Multiple sclerosis and verbal episodic memory:
critical review of cognitive processes and their assessment**

Auteurs : Amaya SAENZ, A., BAKCHINE, S., JONIN, P-Y., & EHRLE, N.

Résumé

Les troubles mnésiques, plus particulièrement ceux de la mémoire épisodique verbale (MEV), constituent un motif fréquent de plainte cognitive chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP). Outre la gêne occasionnée dans la vie quotidienne, ces troubles peuvent avoir un impact sur les activités professionnelles. L'évaluation neuropsychologique des patients doit donc comporter des tests explorant la MEV, de façon à décrire le degré d'atteinte des différents processus cognitifs contribuant à la MEV et, le cas échéant, pouvoir proposer de stratégies rééducatives adaptées. L'objectif de cet article est de proposer une revue critique de la littérature portant sur les capacités de MEV dans la SEP. Cette revue permettra de présenter les références conceptuelles et les caractéristiques psychométriques des principaux tests de MEV appliqués dans cette pathologie (épreuves isolées ou intégrées à des batteries cognitives plus globales développées pour la SEP). Dans un second temps, nous proposons un inventaire, par processus cognitifs, des travaux réalisés dans cette affection. Cette approche permettra d'aborder les limites de chaque conception et les éventuelles ambiguïtés terminologiques. Les contributions de ces travaux aux connaissances sur les troubles mnésiques de la SEP seront précisées, ainsi que l'impact des caractéristiques de la maladie (formes de SEP, durée d'évolution, EDSS).

Mots clés : Sclérose en plaques ; mémoire épisodique; troubles de la mémoire ; processus pathologiques.

Abstract

Memory impairment, especially verbal episodic memory (VEM), represents a common reason of cognitive complaint in patients with multiple sclerosis (MS). Beyond the difficulty caused in daily life, these deficits may impact the professional activities. Neuropsychological assessment of these patients has to include VEM tests, to describe the dysfunction level of the different processes contributing to VEM and, if required, to offer adapted cognitive rehabilitations. The objective of the present paper is to propose a critique review of the literature on VEM abilities in MS. This review will intend to present the conceptual references and the psychometric characteristics of main VEM tests applied in MS (isolated tests or integrated to more general batteries developed for this pathology). In a second phase, we propose an inventory, according to cognitive processes, of works conducted in MS. This approach will enable to give the limits of each conception and the possible terminological ambiguities. The contribution of these works to knowledge of MS memory impairments will be clarified, as well as the impact of the disease characteristics (MS forms, disease duration, EDSS).

Key words: Multiple sclerosis; episodic memory; memory disorders; pathological processes.

INTRODUCTION

Les troubles mnésiques représentent une doléance cognitive fréquente chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP) et une cause d'atteinte des activités de la vie quotidienne et professionnelles. Contrairement aux pathologies neurodégénératives du sujet âgé, où l'évaluation de la mémoire épisodique participe aux critères du diagnostic étiologique, l'intérêt de l'examen mnésique des patients atteints de SEP est essentiellement clinique, afin d'optimiser leur prise en charge thérapeutique et cognitive. Dans ce cadre, dissocier les processus de mémoire épisodique est indispensable. Ainsi, si la remédiation des troubles du stockage implique surtout la mise en place de prothèses mnésiques, celle des déficits stratégiques d'encodage, d'apprentissage et de récupération peut faire l'objet de techniques de revalidation efficaces [1-11]. Dans cette revue, nous nous sommes focalisés sur la mémoire épisodique verbale (MEV), dans la mesure où la mémoire implicite a été régulièrement considérée comme préservée dans la SEP [12-17].

Bien que les troubles de MEV soient largement rapportés dans cette affection [18-20], la nature des processus altérés reste encore largement débattue. Outre la variabilité topographique des lésions, la diversité des épreuves et surtout les différentes conceptualisations des processus mnésiques contribuent à cette controverse. En psychologie, l'opérationnalisation (« operationalization » en anglais) est une procédure classique et fondamentale de la démarche expérimentale permettant de définir la mesure d'un concept. Elle consiste à faire correspondre une notion abstraite (comme le concept d'encodage) à un indicateur dont le choix est arbitraire (comme le premier rappel d'une liste). Pour ces raisons, il nous a semblé utile que les cliniciens puissent disposer d'une synthèse et d'une revue critique de la littérature sur les capacités de MEV dans la SEP, selon les divers processus impliqués et leurs différentes conceptions ou opérationnalisations. Ce travail devrait donner les référentiels d'interprétation des travaux publiés afin d'utiliser et d'interpréter à bon escient les différents outils d'évaluation disponibles et, à terme, d'optimiser la prise en charge rééducative des patients. Ce travail s'organisera en quatre parties : définition des principaux processus cognitifs de la MEV (avec leur évolution historique) ; présentation des épreuves de MEV les plus fréquemment appliquées à la SEP ; exposé systématique par processus des différentes conceptions et résultats obtenus dans cette pathologie ; analyse de l'effet des variables liées à la maladie.

PRINCIPAUX PROCESSUS COGNITIFS DE LA MEV

1- Evolution des concepts

L'interprétation clinique d'un déficit mnésique sur la base d'un test de MEV se fait classiquement en référence à trois processus considérés comme indissociables : l'*encodage*, le *stockage* et la *récupération*. On y ajoute souvent un quatrième processus, l'*apprentissage*, facteur important tenant compte de la présentation répétée dans le temps des informations. La définition conceptuelle et opérationnelle de ces processus, dont découlent les techniques d'évaluation, revêt donc un caractère déterminant pour la justesse des interprétations cognitives mais aussi pour celle des inférences concernant le degré d'atteinte (ou de préservation) des réseaux anatomo-fonctionnels concernés.

Historiquement, la genèse de la distinction entre encodage, stockage et récupération est souvent attribuée à Wolfgang Köhler, l'un des fondateurs de la psychologie de la forme (*Gestalt Psychology*, 1947). Dans son ouvrage en effet [21], Köhler propose que la psychologie de la mémoire s'intéresse à trois thèmes principaux que sont (1) l'apprentissage et la formation des traces mnésiques ; (2) le destin de ces traces au cours du délai séparant l'apprentissage et le rappel ; (3) le processus de rappel lui-même (p. 279). L'auteur précisait d'emblée que le troisième processus (le rappel) était en réalité impliqué à chaque étape puisque l'étude des lois régissant l'apprentissage et la rétention nécessite inévitablement une phase de rappel, autant que l'étude du rappel lui-même.

Sur le plan méthodologique, c'est à Arthur Melton que l'on doit une première opérationnalisation moderne des processus mnésiques avec les notions de « formation de la trace » (encodage), de « stockage de la trace » (stockage) et d' « utilisation de la trace » (récupération) [22]. Dans un contexte d'apprentissage d'une liste de mots par essais multiples, on peut ainsi mesurer l'encodage, l'apprentissage ou la rétention : l'encodage correspond à la quantité d'items rappelés à l'essai N ; l'apprentissage sera mesuré par la comparaison entre la quantité d'informations rappelées à l'essai $N+1$ par rapport à l'essai N ; la rétention (stockage) sera également mesurée par comparaison entre deux essais mais en manipulant la durée écoulée entre l'essai N et l'essai $N+1$. On notera ici l'absence d'opérationnalisation claire pour la récupération. Il faudra en effet attendre les travaux fondamentaux de Tulving et Pearlstone trois années plus tard [23] pour opérer une distinction entre l'information *disponible* et l'information *accessible* en mémoire. Ces auteurs ont démontré que, toutes conditions égales par ailleurs, le rappel libre de mots est inférieur au rappel indicé, c'est-à-dire facilité par une aide (le plus souvent sémantique) fournie au moment de l'encodage. Ils ont ouvert ainsi la voie à une

opérationnalisation du processus de récupération via la comparaison de deux conditions de rappel distinctes (rappel libre vs. rappel indicé, rappel libre vs. reconnaissance) plutôt que par la simple soustraction de scores entre rappels libres successifs.

Ce bref rappel historique souligne trois faits majeurs concernant la définition et l'évaluation clinique des processus mnésiques : (1) quoique la distinction théorique entre encodage, stockage et récupération existe, l'évaluation des deux premiers processus est nécessairement contaminée par le troisième. En effet, toute méthode d'évaluation de la mémoire implique une phase de rappel, laquelle est indissociable de la mise en œuvre de mécanismes de récupération, y compris en situation de reconnaissance. (2) la capacité à distinguer méthodologiquement entre ces trois processus au sein d'une même tâche de mémoire implique une analyse qualitative d'essais de rappels successifs couplée à l'utilisation d'une procédure de facilitation du rappel (indication ou reconnaissance) (3) malgré cette distinction conceptuelle, une définition opérationnelle des processus d'encodage, de stockage et de récupération n'est pas fournie, alors que l'apprentissage est clairement défini par l'évolution intra-individuelle des performances de rappel au fur et à mesure des essais. La mesure de l'apprentissage inclut cependant la participation des trois premiers processus. On peut donc retenir ici que les processus impliqués dans l'apprentissage de nouvelles informations ne font pas l'objet d'une modélisation satisfaisante à ce jour, au point que la réalité psychologique et neurobiologique de certains d'entre eux reste discutée [24, 25]. Ainsi, la pertinence du concept d'encodage pour rendre compte du fonctionnement mnésique en psychologie cognitive est l'objet d'un débat en cours entre défenseurs du concept d'encodage comme processus mnésique spécifique et défenseurs d'une approche assimilant traitement de l'information et encodage [24]. Plus récemment encore, le fait qu'une atteinte des processus d'encodage, de stockage ou de récupération soit nécessaire pour rendre compte de déficits mnésiques est remis en cause par Bartko et collègues en 2010 [25]. Ces auteurs démontrent en effet que le déficit mnésique dans un modèle classique d'amnésie chez le rat peut être indifféremment interprété comme une atteinte de l'un des trois processus. De ce point de vue, les substrats neuroanatomiques classiques de ces différents processus ne tiennent plus. Il n'est donc pas surprenant de constater de sérieuses divergences dans la littérature neuropsychologique.

2- Encodage

Il existe une certaine confusion dans la littérature puisque les termes « encodage », « apprentissage », « acquisition » (respectivement en anglais : « encoding », « learning », « acquisition ») sont parfois utilisés de manière indifférenciée pour désigner les processus

permettant de mettre en mémoire de nouvelles informations [26-31]. Parfois même, le terme « encodage » est utilisé dans un sens beaucoup plus large, pour évoquer tous les mécanismes à court et à long terme impliqués dans un apprentissage, ou encore pour désigner une condition expérimentale particulière dans une tâche de mémoire [31]. Les très rares définitions de l'encodage sont peu consensuelles et rarement opérationnalisables. Ainsi pour Eustache et collaborateurs [27], l'encodage désigne la transformation d'une information en une représentation mentale plus ou moins stable, avant que celle-ci ne soit associée à des représentations pré-existantes pour être maintenue dans un stock à long-terme. Pour Andrew Mayes [29], l'encodage est un ensemble de mécanismes opérant à court terme qui maintiennent la représentation mnésique jusqu'à son stockage à long terme sous forme stable : il s'agirait d'un processus de traitement de l'information, avec ou sans volonté explicite de mémoriser. Ces auteurs font donc une distinction importante entre l'encodage, qui reflèterait uniquement des mécanismes à court-terme, et le stockage [27] ou la consolidation [29], qui correspondrait à des processus opérant sur le long terme. Par opposition, d'autres auteurs se réfèrent à l'encodage pour désigner le processus continu de transformation de l'information en une représentation stockée à long terme, ce qui ne respecte pas la distinction proposée plus haut [26]. D'autres utilisent les termes « apprentissage » ou « acquisition » pour désigner les mêmes processus [30]. D'autres encore adoptent une position intermédiaire, plus ancrée sur les substrats neurobiologiques de la mémoire et proposent de distinguer les processus correspondant à la « consolidation synaptique initiale » (traitement de l'information pendant les premières secondes et minutes après présentation) de ceux impliqués dans la « consolidation du système », qui interviennent à des délais bien plus longs [32].

En conclusion, il est donc fréquent de trouver dans la littérature neuropsychologique des conceptions contradictoires concernant l'encodage, expliquant que de mêmes profils de scores mnésiques puissent être interprétés très différemment selon la conception privilégiée par les auteurs, conception qui n'est pas souvent explicitée. **Pour cette revue, nous désignerons par encodage les mécanismes permettant à l'information présentée d'être traitée puis maintenue à court terme avant la formation d'une trace mnésique durable en mémoire à long terme.**

3- Stockage

Classiquement, le terme de « stockage » (ou ses équivalents de « rétention » ou « consolidation », (respectivement en anglais : « storage », « retention » ou « consolidation »))

fait référence aux processus impliqués dans le maintien de l'information mnésique à long terme. Cependant, son opérationnalisation peut varier selon les études. Pour une liste de mots, un ratio entre le score de rappel différé tardif (à 20 minutes par exemple) et le score du dernier rappel immédiat est souvent utilisé (méthode des « saving scores »). D'autres mesures de stockage ont également été proposées comme une évaluation utilisant les scores des rappels libres immédiats successifs permettant de mesurer d'un essai à l'autre la quantité d'items rappelés à la fois lors de l'essai n mais aussi de l'essai n+1, items considérés alors comme stockés [28, 33]. Plus classiquement, une comparaison des rappels différé et immédiat est souvent utilisée (méthode dite « saving scores »), un ratio en défaveur du rappel différé évoquant une atteinte du stockage. Toutefois, la première méthode renvoie à une conception du stockage sur un délai assez bref (quelques minutes tout au plus d'un essai à l'autre) tandis que la seconde peut conduire à sous-estimer une atteinte du stockage. En effet, la comparaison s'effectuant entre les scores bruts lors des rappels différé et immédiat, seule la somme totale dans chaque condition est considérée. Par conséquent, si un patient « perd » des informations avec le délai mais en « gagne » d'autres, la comparaison peut suggérer l'absence de problème de stockage en présence d'oublis authentiques. En outre, la possibilité ou non de répétition subvocale pendant le *délai* est un facteur important qui n'est pas contrôlé de façon systématique selon les épreuves de sorte que l'évaluation du « stockage » peut donner des résultats divergents selon les outils utilisés par les études. Par exemple, il n'existe pas de tâche verbale interférente entre les essais successifs du California Verbal Learning Test [34], alors que c'est le cas pour le test de Rappel Libre-Rappel Indiqué à 16 items [35]. Des critiques du même ordre peuvent s'appliquer à la méthode des dissociations entre rappel libre et différé.

Pour cette revue, nous désignerons par stockage les processus permettant de maintenir l'information à long terme.

4- Récupération

La définition du concept de « récupération » fait l'objet d'un consensus plus large, autour de la notion du processus permettant la réactivation d'une trace mnésique, processus conduisant au souvenir en tant que tel [36, 37]. **En d'autres termes, la récupération peut se définir par la « réactualisation » explicite de l'information épisodique (ce que Tulving nomme « Ecphory » et « Conversion ») conduisant à la production du souvenir ; c'est en ce sens que nous nous réfèrerons au processus de récupération pour cette revue.**

La définition de la « récupération » en termes de variables d'examen est délicate. Elle est habituellement opérationnalisée par le résultat de la comparaison entre deux conditions de rappel (libre et indicé) ou bien entre rappel et reconnaissance. Certains biais d'interprétation sont bien connus, comme « l'effet plafond » (« ceiling effect »), lorsqu'une tâche est trop aisée, comme les épreuves de reconnaissance ou le rappel avec indices chez les sujets sains.

5- Apprentissage

L'apprentissage, comme déjà mentionné, implique la totalité de la chaîne des processus considérés jusque-là (encodage - stockage - récupération). Cependant, il est important de mettre en œuvre une évaluation des capacités d'apprentissage, puisque celles-ci peuvent faire l'objet d'une atteinte sélective. De façon assez consensuelle dans la littérature, l'apprentissage est défini par l'évolution des performances de rappel au fil des essais. Ce processus peut ainsi être évalué soit par la soustraction (ou le ratio) entre le dernier et le premier rappel immédiat, soit par une estimation de la pente de la courbe d'apprentissage (décrite graphiquement par la succession de scores aux rappels immédiats). **Pour cette revue, nous désignerons par apprentissage la mesure de l'effet de la répétition de l'information sur les scores de rappels immédiats.**

EPREUVES DE MEV UTILISEES DANS LES ETUDES SUR LA SEP

Nous avons interrogé les bases de données Science Direct, Medline et PsyInfo pour la période 1977-2014, en croisant les mots clés « multiple sclerosis » (« sclérose en plaques ») et « episodic memory » (« mémoire épisodique »). Seules les publications en langues anglaise et française ont été conservées. Nous avons exploré 70 travaux ayant étudié la contribution des processus mnésiques ou, *a minima*, ceux dont le fonctionnement des processus était déductible à partir des données disponibles dans l'article. Nous proposons également un tableau de synthèse (tableau 3, p XX), dans lequel nous avons exclu les études portant plus généralement sur la cognition dans la SEP, celles dont les patients ont été présélectionnés sur le plan cognitif, celles testant le bénéfice d'une prise en charge thérapeutique, celles dont les scores de MEV ne sont pas rapportés, celles qui ne comparent pas les performances à un groupe contrôle ou aux normes des épreuves utilisées, et enfin les méta-analyses. Après cette sélection, 52 articles ont été retenus, dont les principales caractéristiques sont présentées (tableau 1).

Insérer tableau 1

Parmi les tests de mémoire utilisés dans la SEP, les batteries composites mnésiques constituent une première catégorie. Leur intérêt consiste en l'obtention de quotients verbal et visuo-spatial, permettant de chercher une atteinte sélective ou prédominante selon le matériel verbal et visuel (MEM-IV : Echelle clinique de mémoire [38] ; BEM 144 : Batterie d'Efficiencé Mnésique [39]). A notre connaissance, ces batteries ont parfois été appliquées à la SEP [40-45] mais l'ensemble des quotients selon le matériel est rarement rapporté [41, 43] et donne lieu à des résultats contradictoires (quotients déficitaires [41] ; quotients normaux [43]). Ces données ne seront pas donc pas traitées ici.

Dans la SEP, la MEV a plutôt été explorée à l'aide de sous-tests issus de ces batteries, ou encore d'épreuves mnésiques spécifiques : paires de mots associés (*Verbal Paired Associates*), courtes histoires (*Logical Memory*) et listes de mots (*Selective Reminding Test, California Verbal Learning Test, Rey Auditory Verbal Learning Test, Grober et Buschke*). Historiquement, hormis deux études princeps basées sur la reconnaissance de mots [46, 47], les premiers travaux ont essentiellement utilisé les "Paires de mots associés" et la "Mémoire logique" de la WMS-R (voir tableau 1 ; [41-44, 48] ainsi que le SRT [40, 49]).

Les principales caractéristiques psychométriques de ces tests seront décrites avec un regard critique. Des versions plus rares de ces tests ne seront pas développées dans le texte mais sont référencées dans le tableau 1. Le tableau 2 résume, pour chaque test de MEV, le matériel et la procédure majoritairement employés, les éventuelles variantes, ainsi que les appellations (anglophones et francophones). Lorsque ces outils ont été intégrés dans des batteries cognitives plus générales destinées à la SEP, celles-ci sont spécifiées.

Insérer tableau 2

Nous avons évalué la fréquence d'usage des différents tests de MEV à partir des articles sélectionnés et résumés dans le tableau 1. Les résultats (synthétisés dans la figure 1) indiquent que le CVLT et la mémoire logique sont les épreuves qui ont été le plus souvent appliquées à la SEP.

Insérer figure 1

1- Paires de mots associés

Cette épreuve (sous test de la Wechsler Memory Scale, WMS) comprend des paires de mots composées d'un mot stimulus et d'un mot réponse, dont la proximité sémantique est variable. Après leur présentation orale, le mot stimulus de chaque paire est fourni par l'examineur, le sujet devant restituer le mot apparié. Cette tâche investigate la mémoire associative. Toutefois, ce test présente une faible sensibilité en raison de la grande facilité de ces items en comparaison d'un matériel composé de mots ou d'histoires.

2- Mémoire logique

Issue également de la WMS, l'épreuve de mémoire logique se révèle plus multi-déterminée que les paires de mots. Cette tâche comporte deux histoires, lues à voix haute par l'examineur, dont le sujet doit réaliser une restitution immédiate puis différée. Outre les capacités de mémoire épisodique, cet outil sollicite la compréhension orale, le maintien à court terme et l'élaboration verbale, ce qui peut être une limite en cas d'atteintes cognitives multiples. Concernant les processus, la procédure ne permet de contrôler ni l'encodage, ni la récupération (absence de rappels indicés). Dans la version française du WMS [50], une seconde présentation de la deuxième histoire a été introduite pour optimiser l'encodage. De même, une reconnaissance différée a été ajoutée en fin d'épreuve pour faciliter la dissociation entre les processus de stockage et de récupération. Toutefois, la contribution des processus langagiers limite beaucoup l'application de cette épreuve pour évaluer spécifiquement les différents processus de MEV.

3- Selective Reminding Test (SRT)

Le SRT compte parmi les tests de listes de mots les plus employés dans la SEP, probablement en raison de son appartenance à l'une des batteries cognitives les plus appliquées dans cette pathologie, la BRB-N ([51] ; Brief Repeatable Battery for Neuropsychological Examination) ou BCcogSEP pour la version française ([52] ; Batterie Courte d'évaluation Cognitive destinée aux patients souffrant de SEP). L'administration d'une série de 23 épreuves chez 100 contrôles

et 100 patients SEP [51] avait montré que le SRT faisait partie des quatre épreuves les plus sensibles aux dysfonctionnements cognitifs de la SEP, justifiant son intégration dans une batterie cognitive destinée à cette pathologie, la BRB-N. Le SRT, tel qu'inclus dans cette batterie, a été inspiré de la procédure de rappel sélectif de Buschke et Fuld (1974) [53]. Historiquement, ces procédures de rappel sélectif s'inscrivaient dans une conception dichotomique de la mémoire [49, 54], distinguant la mémoire à court terme de la mémoire à long terme. Le principe du SRT, qui consiste à présenter lors d'essais successifs les items non restitués à l'essai précédent, favorise l'encodage en mémoire à court terme et permet le calcul de deux indices, le « *rappel à court terme* » et le « *stockage à long terme* ». Dans cette acception, le rappel à court terme est censé diminuer au fil des essais immédiats et le stockage à long terme augmenter. Le rappel à court terme correspond aux items restitués à un essai donné. Le rappel à long terme est en revanche opérationnalisé dans une conception spécifique de consistance entre des rappels successifs. La notion de délai temporel est donc très réduite et le terme de « *stockage à long terme* » ne doit pas être confondu avec celui du « *rappel à long terme* » (incluant majoritairement des délais de restitution de 20 à 30 minutes). Ce dernier est par ailleurs également évalué dans cette épreuve sous le nom de *rappel libre différé*.

Avec ce paradigme toutefois, il n'existe pas de procédure d'indiciage permettant de faciliter l'accès à l'information stockée en cas de déficit. De plus, la sensibilité à l'interférence ainsi que les aspects stratégiques d'apprentissage ne peuvent être documentés avec cet outil.

4- Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) ou les 15 mots de Rey

Contrairement au SRT, cette épreuve d'apprentissage de mots comporte un nombre d'essais prédéfini. Bien que peu utilisée dans la SEP, elle permet de documenter une vitesse et une efficacité d'apprentissage (courbe d'apprentissage). L'épreuve originale a connu de nombreuses adaptations (voir tableau 2). Notamment, l'ajout d'une tâche de reconnaissance différée et d'une liste interférente [55] permettent respectivement de rendre compte des capacités de stockage et de la sensibilité aux interférences proactive et rétroactive. Toutefois, comme le SRT, ce test ne permet pas de documenter les aspects stratégiques de l'apprentissage, les items n'entretenant pas de relations sémantiques entre eux.

5- California Verbal Learning Test (CVLT)

Structuré comme l'épreuve du RAVLT, le CVLT présente l'avantage supplémentaire d'être composé de mots organisés en catégories sémantiques. Ceci offre la possibilité d'observer (1)

l'exploitation spontanée ou non de ces regroupements catégoriels lors de l'apprentissage, (2) la proximité sémantique des items rappelés pour la liste interférente, cette dernière comportant des catégories communes et différentes de la première liste (3) la proximité sémantique des items identifiés en reconnaissance différée (4) l'effet de l'introduction d'un rappel catégoriel facilitant l'accès aux informations.

Depuis 1996, le CVLT est fréquemment appliqué dans la SEP (voir tableau 1 et figure 1). En raison de ses indices évaluant de nombreux processus mnésiques, le CVLT a été intégré dans la MACFIMS [56] et la BICAMS (*Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*, version courte de la MACFIMS réduite à trois sous-tests [57]). Le CVLT limite de plus le risque d'effet plafond, risque accru dans une pathologie comme la SEP touchant des patients souvent jeunes.

6- Grober et Buschke ou RL/RI-16

Bien qu'il évalue moins de processus que le RAVLT ou le CVLT (absence de liste interférente), le RL/RI-16 est un test fréquemment appliqué en France, permettant non seulement de contrôler l'encodage mais également de le forcer le cas échéant. L'assurance d'un bon encodage permet plus facilement d'évaluer ensuite d'autres processus tels que le stockage. L'indiciage est également plus spécifique qu'avec le CVLT, chaque item étant associé à une catégorie sémantique unique qui facilitera l'accès à l'information en cas de troubles de la récupération. Le RL/RI-16 est cependant moins exigeant que le CVLT et comporte plus de risque d'effet plafond. Il doit de ce fait être réservé préférentiellement aux patients SEP cognitivement plus dégradés. Une autre limite de cette épreuve concerne l'absence de reconnaissance différée.

7- Construits théoriques des tests et processus : quelles données disponibles pour la SEP ?

L'inventaire précédent montre que le nombre et la nature de processus mnésiques quantifiables varie selon le construit théorique des tests de MEV. Qu'il s'agisse d'investigations cliniques ou expérimentales, il importe de sélectionner l'outil le plus adapté à l'objectif. Des recommandations dans ce domaine pour la SEP semblent actuellement prématurées. Il apparaîtrait en effet souhaitable de disposer de données systématiquement collectées permettant d'évaluer la sensibilité des indices mnésiques selon diverses variables de cette pathologie. Nous illustrerons plus spécifiquement ce point à partir des données du CVLT (tableau 3), épreuve la plus appliquée dans la SEP, qui montre que les indices rapportés sont majoritairement lacunaires. Parmi les 14 références recensées utilisant ce test, seules quatre rapportent

intégralement les scores bruts [20, 58-60], alors que ceux-ci ont nécessairement été mesurés lors de l'administration du test.

Insérer tableau 3

Par ailleurs, l'opérationnalisation de certains processus repose sur la mesure de différences entre scores bruts. C'est par exemple le cas pour la récupération, l'apprentissage, le stockage ou encore l'interférence pro et rétroactive, évaluables respectivement par la différence de score entre le rappel libre et le rappel indicé, le premier et le dernier rappel immédiat, le dernier rappel immédiat et le rappel différé, le premier rappel libre et le rappel d'une liste interférente, ou encore le rappel libre après et avant interférence. Bien que ces cinq opérationnalisations soient usuelles en pratique clinique, elles ne sont que rarement et partiellement appliquées dans la littérature expérimentale (7 articles sur 14 exploitent une à trois de ces mesures, dont un seul exploite les cinq mesures). Parmi ces mesures, la différence entre le premier et le cinquième rappel apparaît comme la plus fréquente (4 études), celle entre les rappels libres et les rappels indicés comme la moins fréquente (2 études).

PROCESSUS MNESIQUES DANS LA SEP : RESULTATS SELON LES DIFFERENTES OPERATIONNALISATIONS

La partie précédente a montré à quel point la lecture des résultats publiés d'études de la MEV doit se faire par référence aux construits théoriques sous-jacents aux choix des indices d'analyse. Un même score peut être interprété en faveur de processus différents selon l'approche théorique des auteurs. Il nous a semblé important d'exposer pour chaque processus mnésique, les différentes conceptions théoriques rencontrées dans la littérature consacrée à la SEP ainsi que l'exploitation des résultats. Nous consacrerons une première partie à l'encodage (et l'apprentissage) ainsi qu'à la récupération, qui représentent les processus les plus investigués dans la SEP. Deux parties porteront ensuite sur les travaux ayant exploité et les processus de stockage et la sensibilité à l'interférence.

1- Récupération et encodage (apprentissage)

Les troubles de la récupération semblent avoir été les premiers à être rapportés dans la SEP [61] et ont été largement confirmés depuis [19, 40, 43, 44, 62-72]. Parallèlement, certains auteurs ont défendu l'hypothèse d'un trouble sélectif d'encodage [42, 46, 48, 58,73-81]. La perturbation conjointe de ces deux processus stratégiques (récupération et encodage) a principalement été envisagée à partir des années 2000 [8, 45, 47, 60, 82-88], mais la prévalence exacte de cette comorbidité reste à ce jour incertaine. En outre, si la possibilité de l'atteinte de ces deux processus semble actuellement consensuelle [19, 78, 88], la terminologie en apparence similaire masque des divergences toujours présentes dans la mise en œuvre de l'évaluation de ces concepts.

1-1- Approche évaluant simultanément les deux processus : rappel libre (immédiat ou différé) versus reconnaissance

L'approche psychométrique dominante dans la SEP consiste à comparer les rappels libres et la reconnaissance pour évaluer à la fois l'encodage et la récupération. Selon cette approche, la reconnaissance permettrait, le cas échéant, de compenser des troubles de la récupération pour des items dûment encodés. De fait, une reconnaissance normale en présence de rappels libres déficitaires reflèterait une atteinte isolée de la récupération alors qu'une perturbation conjointe de la reconnaissance signerait une atteinte de l'encodage. La méta-analyse conduite par Zakzanis (2000) [19], à partir de 34 travaux publiés entre 1983 et 1997, ainsi que d'autres études contemporaines à ce travail (ne répondant pas aux critères d'inclusion : [43, 49] ; omise : [67]) ou encore publiées ultérieurement [71, 72, 86], ont ainsi conclu majoritairement à un déficit de récupération.

Plus marginalement, un déficit d'encodage a été rapporté à partir de cette méthode, sans qu'un déficit de récupération puisse être écarté ([18] pour revue), ce qui représente en effet la principale limite de ce mode d'évaluation. Plus rarement, certains auteurs ont interprété un déficit plus marqué en rappel libre qu'en reconnaissance comme un argument allant dans ce sens [18, 83, 85].

De nombreux biais méthodologiques peuvent toutefois intervenir dans l'application de cette comparaison. Ainsi, un score adéquat pour les rappels libres peut masquer l'existence d'un déficit d'encodage, manifeste sélectivement lors du tout premier rappel. Ce trouble d'encodage peut, en effet, être compensé au fil des rappels immédiats par un apprentissage efficient. De même, une reconnaissance pathologique peut être consécutive à une perte d'informations dûment apprises lors des rappels immédiats et liée à un déficit de stockage, et non d'encodage.

Enfin, la reconnaissance peut engendrer un sentiment de familiarité, alors que l'accès à l'information stockée est insuffisamment riche pour pouvoir être activée en rappel libre. Une reconnaissance normale pourrait ainsi reposer en partie sur une récupération implicite. Beatty (2004) mentionne un effet plafond qui rendrait les tâches de reconnaissance « insensibles » [89].

1-2- Une approche séparée par processus

a) Nombre d'essais pour apprendre une information pour l'encodage... ou pour l'apprentissage ?

L'encodage peut être conçu comme une pré-étape requérant la conversion d'informations enregistrées à court terme en une trace mnésique qui pourra être ultérieurement récupérée. Selon certaines conceptions, ce processus jouerait donc un rôle à la fois lors des étapes précoces de l'apprentissage, puis lors des rappels ultérieurs. Ainsi, l'équipe de DeLuca a proposé de multiplier le nombre de rappels libres du SRT pour compenser d'éventuelles difficultés d'encodage [74]. Cette procédure s'est montrée efficace sur le rappel libre et la reconnaissance différés, les patients ayant normalisé leurs performances, contrairement au déficit enregistré avec la version classique de cette épreuve [3, 11, 75, 77, 90]. Les auteurs ont ainsi conclu à un déficit d'encodage et à une préservation de la récupération chez les patients SEP. Avec cette procédure, les résultats ont été répliqués à partir d'une tâche de mémorisation d'histoires (mémoire logique du WMS-R [76]). Des opérationnalisations théoriquement proches sont fondés sur la différence entre le premier et le cinquième rappel [71] ou la moyenne des rappels immédiats du CVLT [86]. Cependant, ces évaluations de l'encodage peuvent se confondre avec celles de l'apprentissage [20, 79, 91].

b) Premier rappel libre pour l'encodage

Une conception psychométrique plus stricte de l'encodage, rarement appliquée dans la SEP, consiste à considérer sélectivement le premier rappel libre [92]. Un déficit a été rapporté dans plusieurs études [40, 64, 93, 79], sans que les auteurs n'établissent de lien avec les processus. Les travaux s'étant attachés à établir un lien avec l'encodage observent tantôt des performances adéquates [58, 69, 94] ou pathologiques [48, 60, 82, 87]. Ces analyses de groupe ne doivent cependant pas masquer l'existence de déficits sélectifs, comme le suggèrent Diamond et collègues (1997) qui rapportent un premier rappel libre perturbé pour un sous-groupe de patients (dont l'importance n'est pas spécifiée [58]). Cette estimation de l'encodage présente

l'intérêt de dissocier sa contribution de celle de l'apprentissage. Un trouble d'encodage initial peut être compensé par une progression efficace lors des rappels ultérieurs et, inversement, le premier rappel libre peut être adéquat, en présence d'un apprentissage insuffisant lors des rappels subséquents.

c) Premier rappel indicé pour contrôler l'encodage

L'épreuve du RI/RL-16 offre un excellent contrôle de l'encodage, permettant non seulement de mesurer ce processus mais également de forcer l'encodage en cas de déficit. Ainsi, Brissart et collaborateurs (2012) rapportent un trouble d'encodage opérationnalisé par le RL/RI-16 chez 14 % de leurs 426 patients [8]. Il est à noter que la prévalence des processus perturbés peut varier considérablement selon le mode d'évaluation. En effet, dans ce même travail et, en référence à la première conception théorique évoquée dans cette partie (rappel libre versus reconnaissance), seuls 5% des patients se montraient déficitaires en reconnaissance.

d) Rappel libre versus rappel indicé pour la récupération

Certains auteurs proposent une opérationnalisation de la récupération plus stricte que celui opposant le rappel libre à la reconnaissance, reposant sur la comparaison du rappel libre et du rappel indicé. La récupération étant facilitée par l'indiçage mais restant explicite, cette méthode minimise la contribution de la familiarité qui est susceptible de participer à la reconnaissance. Un trouble de la récupération s'exprimera donc par des rappels libres déficitaires, normalisés ou significativement améliorés par l'indiçage. La seule situation où cette technique ne peut être appliquée concerne des troubles de la récupération très sévères, difficilement compensés par l'indiçage. Si cette approche de la récupération est fréquemment appliquée en pratique clinique, son exploration expérimentale reste marginale [8, 44, 45, 60, 65].

A partir d'une analyse rétrospective de 426 patients, Brissart et collaborateurs (2012) ont observé un déficit de récupération chez environ 11% des patients [8]. Dans une étude de cognition générale menée par Bensa et collègues (2006), des valeurs proches ont été déduites des performances obtenues avec la version anglophone de l'épreuve. Sur 47% des patients présentant un rappel libre différé déficitaire, près de 16% aurait des performances normales lors du rappel indicé différé [84].

L'estimation de la prévalence des troubles de la récupération à partir des travaux recensés dans le tableau 1 et rapportant les scores d'au moins un rappel libre et un rappel indicé, révèle que seul un article sur 11 décrit une normalisation par l'indiçage, tandis que 9 relèvent des scores

pathologiques et une étude des scores normaux (en rappel libre et indicé). Cette faible proportion pourrait suggérer une rareté des troubles de la récupération dans la SEP. Toutefois, 9 études sur 11 rapportent des scores déficitaires en rappel libre et indicé. Une contribution significative de l'indigage en l'absence d'une normalisation pourrait ainsi refléter un trouble de la récupération associé à l'atteinte d'un autre processus mnésique.

Cette analyse démontre, à notre sens, la difficulté à démontrer la présence de troubles de la récupération à partir des données du groupe lorsque la différence entre rappel libre et indicé n'est pas calculée individuellement.

1-3- Troubles mnésiques stratégiques dans la SEP (encodage, apprentissage) liés à une étiologie commune ?

Contrairement à la conception de troubles mnésiques spécifiques à certains processus (encodage, apprentissage ou récupération), certains auteurs ont avancé l'hypothèse d'une atteinte cognitive plus générale (troubles stratégique ou ralentissement) générant secondairement des troubles de MEV dans la SEP.

a) Facteur stratégique/sériel ?

De nombreuses études confortent l'idée que les difficultés d'encodage et d'apprentissage dans la SEP résultent d'une perturbation stratégique plus globale, notamment stratégique, avec réduction ou absence d'organisation sémantique catégorielle [16, 46, 58, 60, 78, 83, 85, 95,96] et faible cohérence entre les mots rappelés au fil des essais [20, 49, 54, 59, 68, 77, 78, 88, 90]. Même lorsqu'une stratégie sémantique est proposée aux patients, celle-ci semble moins efficace quand elle est mise en place par les patients que par le groupe contrôle, suggérant la participation d'un autre facteur dans la SEP [46].

Une autre façon d'analyser les processus impliqués au cours de l'apprentissage repose sur l'analyse chronologique des items rappelés en fonction des effets de position sérielle. Il s'agit de la tendance à rappeler préférentiellement les items de début et de fin de liste en comparaison des items médians. L'effet de *primauté* est spécifiquement associé au rappel des quatre premiers items d'une liste et est rattachable au transfert en mémoire à long terme, alors que l'effet de *récence* concerne les quatre derniers items et réfère aux capacités de mémoire à court terme échoïque. Les données actuellement disponibles sont toutefois tellement controversées qu'il est impossible de statuer. Des effets de primauté [49, 60, 62, 69, 97] et de récence pathologiques

[60, 69] sont rapportés mais d'autres auteurs trouvent des performances normales [64], voire un déficit sélectif aux positions médianes de la courbe, en comparaison de participants sains [59, 67].

b) Facteur temporel ?

Un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information (VTI) est classiquement observé dans la SEP [51, 52, 58, 63, 84,95, 98-112]. Certains auteurs ont mis en relation ce ralentissement avec les difficultés rapportées en MEV (rappels libres différés et/ou rappels immédiats : [3, 8, 11, 49, 72, 74, 77, 93, 98, 113]. D'autres auteurs contestent ce lien [18,114]. La discussion du lien potentiel entre MEV et VTI est rendue complexe par les modes d'investigation de cette dernière. Le PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test* [115]), qui est l'épreuve la plus utilisée, présente l'inconvénient de fortement solliciter, en plus de la VTI, la mémoire de travail [3]. Le déficit en MEV pourrait donc être consécutif à un trouble de la MDT plutôt qu'à un ralentissement, hypothèse qui semble soutenue par l'observation de liens entre la MEV et la MDT verbale dans la SEP [11, 18, 42, 66, 78, 87, 103]. Une étude récente [11] a tenté de dissocier l'impact de la MDT et de la VTI sur la MEV à partir d'épreuves plus « pures ». Les résultats ont révélé que la réduction de la VTI avait une influence plus délétère sur la MEV que le déficit en MDT, tandis qu'autres travaux démontraient un effet bénéfique d'allongements temporels sur l'apprentissage et la restitution en MEV [2, 116].

2- Stockage

Les capacités de stockage sont dépendantes d'un processus de consolidation, par lequel l'information encodée peut être maintenue dans le temps en l'absence de réactivation du souvenir [26]. De nombreux travaux conduits dans la SEP incluent des rappels différés, avec des délais psychométriques classiques (20-30 minutes), voire des délais plus longs (plusieurs jours). Qu'il s'agisse de délais traditionnels [8, 44, 66, 67, 71, 72, 74], et/ou plus longs [49, 75, 76], ces études ne rapportent pas de troubles du stockage. Il semblerait également que la courbe d'oubli entre les différents délais différés (30 minutes ; 90 minutes ; 1 semaine) soit normale [3, 75-77]. Seuls quelques travaux (incluant des SEP de forme progressive : [40] ; secondairement progressive : [45] ; et rémittente : [64, 84] ont mis en évidence un déficit du stockage, de moindre ampleur dans la forme rémittente, à partir de délais traditionnels.

Dans la majorité de ces études, le stockage était opérationnalisé par les scores bruts différés (rappel et/ou reconnaissance). Toutefois, 4 études [45, 49, 60, 71] ont proposé que l'évolution intra-individuelle entre les mesures avant et après délai puisse constituer une méthode plus sensible au dépistage des troubles du maintien à long terme. Deux d'entre elles ont observé une courbe d'oubli pathologique pour le rappel libre [45, 60]. Si cette précaution méthodologique semble effectivement améliorer la sensibilité des indices, le rappel libre peut être perturbé par une récupération délétère et représente donc un marqueur moins fiable que le rappel indicé [79]. L'évolution des rappels totaux (rappel libre additionné au rappel indicé) a été exceptionnellement calculée [60] et rapportée comme normale.

Une dernière précaution consiste à écarter la contribution éventuelle d'un trouble d'encodage, qui peut contaminer tous les rappels ainsi que la reconnaissance différée. Dans les trois études rapportant un trouble du stockage [40, 64, 84], un trouble d'encodage peut avoir contribué au déficit. C'est ce que démontre la procédure originale « Open-Trial » de DeLuca et collègues (1994) [74], qui a été répliquée par d'autres [11, 75, 76, 77, 90]. Ces travaux ont montré qu'en contrôlant le niveau d'acquisition des informations en condition immédiate, il n'était plus observé de déficit lors du rappel et de la reconnaissance à long terme. D'autres travaux ont également examiné le rappel libre différé selon la qualité de l'apprentissage initial [67] et abouti au même résultat.

En pratique clinique courante, il est habituellement considéré que l'existence d'un trouble du stockage doit être appréhendée par une analyse qualitative par items démontrant que des items correctement encodés ne sont pas restitués à long terme. Cette méthodologie n'a, à notre connaissance, pas été appliquée dans la SEP.

Deux études [8, 84] ont utilisé le RL/RI-16, test qui permet un encodage forcé, donc contrôlé. Dans la première, 47% des patients présentaient un déficit lors du rappel différé, déficit que les auteurs attribuaient à un trouble de la consolidation. Or, la lecture des données indique que 30% des patients ne normalisaient pas leurs performances et étaient donc possiblement concernés par un déficit de stockage, hypothèse qui ne peut être affirmée en l'absence d'analyse de ces scores en comparaison du dernier rappel immédiat. A l'inverse, la seconde étude rapportait une relative préservation du stockage au niveau du groupe. Cependant, une proportion plus élevée de patients ne normalisaient pas leur rappel différé grâce à l'indiciage (42%) en comparaison du dernier rappel total immédiat (32%). Bien qu'on ne puisse exclure une variabilité et une inconsistance des rappels, l'hypothèse d'un sous-groupe de patients déficitaires pour le stockage paraît plausible.

En conclusion, seuls des travaux conduits avec ce type d'approche, contrôlant l'apprentissage et la récupération et basés sur une analyse par items, permettront de statuer plus clairement sur la présence de troubles du maintien à long terme dans la SEP.

A partir du tableau de synthèse 1, on peut relever que seules 10 études sur 20 rapportent à la fois les scores de rappel total immédiat et différé, pour des épreuves dont toutes les conditions ont pourtant été administrées au patient. C'est notamment le cas pour le CVLT. Sur 17 études utilisant l'ayant appliqué, seules 8 ont reporté le rappel total immédiat et le rappel total différé, apparus déficitaires pour 5 d'entre elles. Les données montrent que les 5 études comportant des données disponibles pour la reconnaissance différée présentent un score déficitaire, pouvant suggérer l'existence d'un trouble du stockage (ou d'encodage).

Enfin, une atteinte des capacités de stockage est souvent associée à la présence d'intrusions après délai, tout comme une perturbation stratégique implique leur production excessive dès les rappels immédiats (généralement associée à des persévérations). Ces intrusions, si elles apparaissent sélectivement lors de la récupération après délai, représentent des arguments supplémentaires en faveur d'une atteinte du stockage. Dans la littérature de la SEP, ces variables sont généralement négligées. De rares études mentionnent leur nombre comme anormalement élevé [45, 49, 59, 68, 78, 83, 85] mais les productions différées ne sont pas dissociées des productions immédiates. Ces observations ne suscitent généralement pas d'interprétation cognitive, ou bien sont considérées comme caractéristiques d'un trouble d'encodage [83, 85] ou de récupération [68]. Toutefois, les intrusions collectées peuvent être insuffisamment nombreuses pour que des différences significatives puissent apparaître entre les groupes [79]. C'est probablement la raison pour laquelle une majorité d'études n'en fait pas mention.

3- Interférences proactive et rétroactive

L'interférence rétroactive est définie par une dégradation de la trace mnésique précédemment constituée en raison d'un apprentissage ultérieur, alors que l'interférence proactive se traduit par des difficultés à assimiler de nouvelles informations en raison d'un précédent apprentissage. Peu d'épreuves (CVLT, RAVLT) permettent d'évaluer ces phénomènes. L'interférence proactive est habituellement estimée par un score de restitution déficitaire pour le rappel d'une seconde liste (interférente), en présence d'un rappel initial normal de la première liste. Une sensibilité excessive à l'interférence rétroactive est mise en évidence par un rappel déficitaire après la liste interférente, en présence d'un dernier rappel correct avant interférence. Toutefois,

on trouve dans des études SEP quelques interprétations s'écartant de cette vision classique. Trois études ont conclu à une sensibilité excessive à l'interférence proactive [40, 117] et rétroactive [87] alors que le rappel avant interférence était déjà déficitaire. Seules les données de Rao et collègues (1984) [40] et Saenz et collègues (2014) [60] indiquent une sensibilité rétroactive pathologique, justifiée par un score normal avant interférence devenant ensuite pathologique.

Concernant l'interférence proactive, une sensibilité normale apparaît en contrastant simplement le premier rappel libre avec le rappel interférent [58, 60, 68], bien que ce dernier auteur l'interprète comme pathologique). D'autres paradigmes centrés sur l'interférence proactive [47, 66, 94] retrouvent également une sensibilité normale à l'interférence proactive.

A l'inverse, d'autres études ont conclu à une sensibilité à l'interférence proactive pathologique [43, 79, 118]. Toutefois, si le principe de similarité entre le matériel cible et interférent est parfois respecté [79, 118], un effet délétère s'observe également à partir d'un matériel visuel et verbal [43], suggérant davantage une fatigabilité cognitive qu'une sensibilité excessive à l'interférence proactive.

Comme observé déjà pour la récupération, l'étude des scores bruts est souvent insuffisante pour documenter la sensibilité à l'interférence, mais peu d'auteurs se sont essayés à rechercher des indices pertinents. Armstrong et collaborateurs (1996) [67] rapportent ainsi un taux d'oubli avant et après interférence qui serait normal dans la SEP, les patients maintenant le niveau d'acquisition des informations enregistrées avant interférence (RAVLT). A partir de scores intra-individuels calculés pour le CVLT sur des groupes importants de patients SEP [20, 59], une sensibilité accrue à l'interférence rétroactive dans la SEP a été rapportée (sans précision de la prévalence), alors que la sensibilité à l'interférence proactive semblait à nouveau préservée. Bien que les indices intra-individuels mesurant l'interférence rétroactive dans l'étude de Fink et collaborateurs (2010) [86] indiquent des performances normales au niveau du groupe, 30% des patients inclus semblent présenter une sensibilité pathologique à l'interférence rétroactive, perturbation qui a été interprétée par les auteurs comme un déficit de consolidation, et non comme une sensibilité excessive à l'interférence.

L'ensemble des données présentées dans cette partie souligne l'hétérogénéité des indices et des conceptions des processus de MEV. Ceci limite les conclusions sur la nature des atteintes mnésiques dans la SEP. Il importe de souligner que, même lorsque certaines perturbations sont largement admises (comme pour les troubles d'encodage et de récupération), la terminologie

masque d'importantes divergences conceptuelles. Le lecteur doit donc être vigilant quant à l'opérationnalisation de ces processus pour interpréter les données de la littérature.

EFFETS SUR LA MEV DES CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA MALADIE

A partir du tableau de synthèse 1, nous avons recensé l'impact des caractéristiques de la maladie (formes de SEP, durée d'évolution, EDSS) sur la MEV. Comme l'indique cette partie, très peu d'inférences peuvent être établies quant aux liens entre les variables de la maladie et les processus mnésiques.

Formes de SEP

Concernant l'impact des différentes formes de SEP, il est classiquement admis que les patients atteints de forme récurrente rémittente (RR) présentent des déficits cognitifs moins marqués que ceux des formes progressives [45, 103, 109, 119, 120, 121]. La majorité des auteurs trouvent un profil similaire pour les atteintes de la MEV [45, 77, 103, 109], résultat qui n'est que rarement contesté [73].

Au sein des formes progressives, les formes primaires progressives (PP) ont habituellement des résultats inférieurs à ceux des formes secondairement progressives (SP) [85], avec notamment des difficultés plus importantes pour le rappel, mais moindres pour l'apprentissage [77].

Deux études ne rapportent pas de différence entre les formes de SEP (RR, PC : [122] ; RR, PP, SP : [8]). Il est à noter que des déficits hétérogènes peuvent exister au sein d'une même forme clinique, tant progressive [40] que rémittente [86], et même à un stade précoce [84].

A la lumière des études recensées dans le tableau 1, on constate que la forme clinique constitue un facteur expérimental majoritairement négligé. Sur un total de 52 études, un quart (13 études) n'indique pas la forme clinique des patients, n'utilisant que le terme générique de « SEP ». Les travaux anciens rassemblent les formes PP et SP sous l'appellation de « SEP progressives chroniques » (13 études sur 52). La terminologie permettant de distinguer les formes évolutives progressives de SEP a été standardisée dès 1996 [123]. Pourtant, cette distinction n'est pas appliquée dans trois études ultérieures à cette date [82, 117, 122], probablement parce que le diagnostic disponible des patients avait été établi avant 1997 pour deux d'elles [82, 122]. Pour les 30 études dissociant ces formes selon les caractéristiques cliniques, seules 7 (soit 23 % des travaux recensés) intègrent ce facteur dans l'analyse statistique. Certains travaux ont inclus sélectivement des formes RR (5 études) ou SP (1 étude), aucun des formes PP. Le peu de données disponibles permet difficilement de conclure sur un éventuel lien entre les processus

et les formes de SEP. Sur les 1738 patients RR, 542 SP et 119 PP recensés dans notre tableau 1, seuls 19 %, 18 % et 15 % respectivement ont été analysés selon la forme.

L'analyse est compliquée par la présence de co-variables, notamment le handicap, le plus souvent mesuré par l'« *Expanded Disability Status Scale* » (EDSS ; Kurtzke, 1983 [124]), et la durée d'évolution de la maladie. Or ces facteurs ne sont pas systématiquement renseignés dans les études. Sur les 52 études considérées (tableau 1), seules 35 renseignent l'ensemble de ces informations. De plus, lorsqu'un lien corrélationnel est établi entre plusieurs de ces facteurs et les scores en MEV, les outils statistiques permettant d'évaluer la contribution respective de chacun d'eux (analyses de régression) sont rarement appliqués [95].

EDSS

Des liens ont souvent été décrits entre différents indices de la MEV et le niveau de handicap mesuré par l'EDSS [8, 18, 79, 85, 93](mais voir [60, 68]. Toutefois, dans certaines études [45], la corrélation significative avec l'EDSS observée sur le groupe total disparaît lorsque l'on analyse séparément les performances des patients RR et SP.

En cohérence avec la littérature (figure 2), la synthèse du tableau 1 indique que l'EDSS est systématiquement plus élevé quand les performances de MEV sont déficitaires que lorsqu'elles sont normales. Notons que pour le rappel indicé (RI), immédiat ou différé, seule une étude rapporte des scores mnésiques normaux.

Insérer figure 2

Durée d'évolution

Pour une majorité de travaux, il n'existe pas de lien significatif entre la durée d'évolution de la SEP et l'atteinte de la MEV [8, 44, 45, 48, 49, 60, 66, 68, 77, 79, 85, 125, 126,127]. La synthèse du tableau 1 conforte ce point de vue (figure 3), la durée de la maladie apparaissant relativement homogène entre les scores de MEV déficitaires et préservés. A nouveau, le rappel indicé n'est pas interprétable.

Insérer figure 3

Conclusion

Cette revue critique révèle les difficultés actuelles à conclure en détail sur le fonctionnement des processus de MEV dans la SEP. Concernant les analyses de groupe, de nombreuses données suggèrent un déficit d'encodage et de récupération. Toutefois, l'opérationnalisation de ces processus varie amplement entre les études, en dépit parfois d'une terminologie commune. Comme nous l'avons indiqué pour l'encodage, les travaux l'ayant opérationnalisé par le premier rappel libre semblent les plus pertinents. Bien que la comparaison du rappel libre avec la reconnaissance ou la considération de l'ensemble des premiers rappels soient les conceptions de l'encodage les plus fréquemment appliquées dans la SEP, ces définitions entraînent de nombreux biais. Outre le fait de mal cibler un processus mnésique donné, ces biais ont également une incidence sur la prévalence des atteintes, une méthode d'évaluation moins stricte entraînant la sous-estimation de la fréquence d'une perturbation (14% selon les premières conceptions de l'encodage contre seulement 5% selon les secondes).

Les troubles de la récupération, conçus sélectivement comme un rappel libre déficitaire en présence d'un rappel total normal (rappel libre + rappel indicé), a fait l'objet de très peu d'études. A partir de deux articles seulement, la prévalence peut être estimée à 11-16%. Ces taux ne tiennent toutefois pas compte des patients qui sont significativement aidés par l'indiçage mais dont le score de rappel total reste déficitaire. Cette opérationnalisation nécessite que des données normatives soient disponibles chez le sujet sain (mesure de l'ampleur du bénéfice par indiçage) pour pouvoir être appliquées dans la SEP.

La prévalence des troubles du stockage est encore plus difficile à évaluer. Dans une conception stricte de perte après délai d'informations dûment apprises, nécessitant donc une analyse par items, aucune donnée ne semble actuellement disponible dans la SEP. Ce rappel différé étant susceptible d'être contaminé par l'atteinte de plusieurs autres processus (encodage et récupération notamment), il importe que toutes les précautions soient prises par ailleurs pour contrôler et compenser une éventuelle atteinte de ces autres composants mnésiques pour une mesure adéquate du stockage en tant que maintien à long terme. Ce point est cliniquement très important car un déficit de stockage entraîne un handicap sévère pour les patients. La prise en compte des intrusions sélectives aux rappels différés pourrait contribuer au diagnostic de ce processus.

La sensibilité à l'interférence proactive semble relativement préservée dans la SEP, alors que la sensibilité à l'interférence rétroactive est régulièrement rapportée comme perturbée.

Les données de groupe actuellement disponibles permettent d'esquisser quelques généralités.

- 1) Un EDSS supérieur à 3 représenterait un facteur de risque accru de troubles de la MEV, sans qu'il soit possible de déterminer quels processus seraient préférentiellement touchés. Il reste à rechercher des corrélations entre l'EDSS et les différents processus de mémoire.
- 2) La durée d'évolution semble peu pertinente.
- 3) A l'exception d'une atteinte plus importante de la MEV dans les formes de SEP progressives que dans les formes rémittentes, aucune conclusion ne peut être établie à ce jour quant au profil de processus touchés et préservés selon la forme de SEP. Un élément très important concerne les travaux qui se sont focalisés sur une forme clinique et qui rapportent une importante hétérogénéité dans les profils mnésiques de patients présentant une même forme de SEP. Cette variabilité est rarement prise en compte dans la littérature. Quelques travaux rapportent, en dépit de données de groupe globalement préservées, l'existence de sous-groupes de patients (dont l'effectif n'est parfois pas rapporté) présentant toutefois une atteinte de certains composants mnésiques.
- 4) L'hypothèse que les troubles de la MEV puissent être réduits exclusivement au retentissement d'une autre perturbation cognitive (stratégie, vitesse de traitement, mémoire de travail ou mémoire échoïque) semble pouvoir être écartée. A un niveau individuel, l'ensemble des processus mnésiques doit donc être documenté pour permettre d'évaluer au mieux le handicap intellectuel présenté par le patient ainsi que les possibilités de prise en charge cognitive. Si les troubles stratégiques semblent fréquents (encodage, récupération, sensibilité à l'interférence rétroactive), une atteinte du stockage, bien que probablement plus rare (cette hypothèse restant à tester avec une méthodologie adaptée), entraîne des déficits plus invalidants qui doivent être identifiés et intégrés aux décisions d'orientation professionnelle du patient.

Références

- [1] Allen DN, Goldstein G, Heyman RA, & Rondinelli T. Teaching memory strategies to persons with multiple sclerosis. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 1998; 35(4): 405-410.
- [2] Chiaravalloti ND & DeLuca J. Self-generation as a means of maximizing learning in multiple sclerosis: An application of the generation effect. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2002; 83(8): 1070-1079.
- [3] Chiaravalloti ND, Demaree H, Gaudino EA, & DeLuca J. Can the repetition effect maximize learning in multiple sclerosis? *Clinical Rehabilitation* 2003; 17(1): 58-68.
- [4] Chiaravalloti ND, DeLuca J, Moore NB, & Ricker JH. Treating learning impairments improves memory performance in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Multiple Sclerosis* 2005; 11(1): 58-68.

- [5] Basso MR, Lowery N , Ghormley C, Combs D, & Johnson J. Self-generated learning in people with multiple sclerosis. *Neuropsychological Society* 2006; 12(5): 640-648.
- [6] Hildebrandt H, Lanz M, Hahn HK, Hoffmann E, Schwarze B, Schwendemann G, et al. Cognitive training in MS: effects and relation to brain atrophy. *Restorative Neurology and Neuroscience* 2007; 25(1): 33-43.
- [7] O'Brien AR, Chiaravalloti N, Goverover Y, & DeLuca J. Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2008; 89(4): 761-769.
- [8] Brissart H, Morele E, Baumann C, & Debouverie M. Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patients: impairment in encoding, retrieval or both? *Neurological Sciences* 2012; 33(5): 1117-1123.
- [9] Goverover Y, Basso M, Wood H, Chiaravalloti N, & DeLuca J. Examining the benefits of combining two learning strategies on recall of functional information in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2011; 17(12): 1488-1497.
- [10] Ernst A, Blanc F, Voltzenlogel V, de Seze J, Chauvin B, & Manning L. Autobiographical memory in multiple sclerosis patients: Assessment and cognitive facilitation. *Neuropsychological Rehabilitation* 2013; 23(2): 161-181.
- [11] Chiaravalloti ND, Stojanovic-Radic J, & DeLuca J. The role of speed versus working memory in predicting learning new information in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2013; 35(2): 180-191.
- [12] Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, & Beatty PA. Implicit learning in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *International Journal of Clinical Neuropsychology* 1990; 12(3-4):166-172.
- [13] Grafman J, Rao S, Bernardin L, & Leo GJ. Automatic memory processes in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1991; 48(10): 1072-1075.
- [14] Latchford G, Morley S, Peace K, & Boyd J. Implicit memory in multiple sclerosis. *Behavioural Neurology* 1993; 6(3): 129-133.
- [15] Scarrabelotti M & Carroll M. Awareness of remembering achieved through automatic and conscious processes in multiple sclerosis. *Brain and Cognition* 1998; 38(2): 183-201.
- [16] Scarrabelotti M & Carroll M. Memory dissociation and metamemory in multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 1999; 37: 1335-1350.
- [17] Seinela A, Hamalainen P, Koivisto M, & Ruutiainen J. Conscious and unconscious uses of memory in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2002; 198(1): 79-85.
- [18] Thornton AE & Raz N. Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology* 1997; 11(3): 357-366.

- [19] Zakzanis KK. Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2000; 15(2): 115-136.
- [20] Stegen S, Stepanov I, Cookfair D, Schwartz E, Hojnacki D, Weinstock-Guttman B, et al. Validity of the California Verbal Learning Test-II in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist* 2010; 24(2): 189-202.
- [21] Köhler W. *Gestalt psychology* 1947. New York: Liveright; 1947.
- [22] Melton AW. Implications of short-term memory for a general theory of memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 1963; 2(1): 1-21.
- [23] Tulving E & Pearlstone Z. Availability versus accessibility of information in memory for words. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 1966; 5(4): 381-391.
- [24] Tulving E. Does memory encoding exist? In: Naveh-Benjamin M, Moscovitch M, & Roediger HL (Ed.). *Perspectives on Human Memory and Cognitive Aging: Essays in Honour of Fergus Craik*. New-York: Psychology Press; 2001:pp.6-27.
- [25] Bartko SJ, Cowell RA, Winters BD, Bussey TJ & Saksida LM. Heightened susceptibility to interference in an animal model of amnesia: Impairment in encoding, storage, retrieval—or all three? *Neuropsychologia* 2010; 48(10): 2987-2997.
- [26] Chang Y, Bondi MW, Fennema-notestine C, Mcevoy LK, Hagler DJ, Jacobson MW, et al. Brain substrates of learning and retention in mild cognitive impairment diagnosis and progression to Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2010; 48(5): 1237-1247.
- [27] Eustache F, Desgranges B, Laville P, Guillery B, Lalevee C, Schaeffer S, et al. Episodic memory in transient global amnesia: encoding, storage, or retrieval deficit? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1999;66(2): 148-154.
- [28] Genon S, Collette F, Moulin CJA, Lekeu F, Ali M, Salmon E, et al. Verbal learning in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: fine-grained acquisition and short-delay consolidation performance and neural correlates. *Neurobiology of Aging* 2013; 34(2): 361-373.
- [29] Mayes AR & Roberts N. Theories of episodic memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 2001; 356(1413): 1395-1408.
- [30] Moulin CJ, James N, Freeman JE, & Jones RW. Deficient acquisition and consolidation: intertrial free recall performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2004; 26(1): 1-10.
- [31] Wang Q & Zhou J. Retrieval and encoding of episodic memory in normal aging and patients with mild cognitive impairment. *Brain Research* 2002; 924(1): 113-115.
- [32] Miller RR & Matzel LD. Retrieval failure versus memory loss in experimental amnesia: definitions and processes. *Learning and Memory* 2006; 13(5): 491-497.
- [33] Tulving E. Intratrial and intertrial retention: Notes towards a theory of free recall verbal learning. *Psychological Review* 1964; 71(3): 219-237.

- [34] Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, & Ober BA. California Verbal Learning Test - Adult version. San Antonio: The Psychological Corporation; 1987.
- [35] Grober E & Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology* 1987; 3(1): 13-36.
- [36] Roediger HL. Why retrieval is the key process in understanding human memory. In: Tulving E (Ed.). *Memory, consciousness and the brain: the Tallinn Conference*. Philadelphia: Psychology Press; 2000: pp.52-75.
- [37] Tulving E, Le Voi ME, Routh DA, & Loftus E. Ecphoric Processes in Episodic Memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 1983; 302 (1110): 361-370.
- [38] Wechsler D. MEM-IV Echelle clinique de mémoire de Wechsler- 4^{ème} Edition. Adaptation française ECPA. Pearson Canada Assessment, ECPA 2012.
- [39] Signoret JL. Batterie d'Efficiencé Mnésique (BEM144). Paris: Editions Elsevier; 1991.
- [40] Rao SM, Hammeke TA, McQuillen MP, Khatri BO, & Lloyd D. Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1984; 41(6): 625-631.
- [41] Fischer J.S. Using the Wechsler Memory Scale-Revised to detect and characterize memory deficits in multiple sclerosis. *Clinical Neuropsychologist* 1988; 2(2): 149-172.
- [42] Litvan I, Grafman J, Vendrell P, Martinez JM, Junqué C, Vendrell JM, et al. Multiple memory deficits in patients with multiple sclerosis: exploring the working memory system. *Archives of Neurology* 1988; 45(6): 607-610.
- [43] Jennekens-Schinkel A, Van der Velde EA, Sanders EACM, & Lanser JBK. Memory and learning in outpatients with quiescent multiple sclerosis. *Journal of Neurological Sciences* 1990; 95(3): 311-325.
- [44] Minden SL, Moes EJ, Orav J, Kaplan E, & Reich P. Memory impairment in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1990; 12(4): 566-586.
- [45] Drake MA, Carrá A, Allegri RF, & Luetic G. Differential patterns of memory performance in relapsing, remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology India* 2006; 54(4): 370-376.
- [46] Carroll M, Gates R, & Roldan F. Memory impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 1984; 22(3): 297-302.
- [47] Beatty WW, Goodkin DE, Beatty PA, & Monson N. Frontal lobe dysfunction and memory impairment in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Brain and Cognition* 1989; 11(1): 73-86.

- [48] Grant I, McDonald WI, Trimble MR, Smith E, & Reed R. Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1984; 475(3): 250-255.
- [49] Rao SM, Leo GJ, & Aubin-Faubert PS. On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1989; 11(5): 699-712.
- [50] Wechsler D. *Echelle Clinique de mémoire de Wechsler MEM-III (WMS-III)*. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée; 2001.
- [51] Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, & Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41(5): 685-691.
- [52] Dujardin K, Sockeel P, Cabaret M, De Sèze J, & Vermersch P. La BCcogSEP : une batterie courte d'évaluation des fonctions cognitives destinées aux patients souffrant de sclérose en plaques. *Revue Neurologique* 2004; 160(1): 51-62.
- [53] Buschke H & Fuld PA. Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology* 1974; 24(11): 1019-1019.
- [54] Kraemer HC, Peabody CA, Tinklenberg JR, & Yesavage JA. Mathematical and empirical development of a test of memory for clinical and research use. *Psychological Bulletin* 1983; 94(2): 367.
- [55] Taylor E. M. *The appraisal of children with cerebral deficits*. Cambridge: Harvard University Press; 1959.
- [56] Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *The Clinical Neuropsychologist* 2002; 16(3): 381-397.
- [57] Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis Journal* 2012; 18(6): 891-898.
- [58] Diamond BJ, DeLuca J, Johnson SK, & Kelley SM. Verbal learning in amnesic anterior communicating artery aneurysm patients and patients with multiple sclerosis. *Applied Neuropsychology* 1997; 4(2): 89-98.
- [59] Griffiths SY, Yamamoto A, Boudreau VG, Ross LK, Kozora E, & Thornton AE. Memory interference in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2005; 11(6): 737-746.
- [60] Saenz A, Bakchine S, Stepanov I, Omigie D, & Ehrlé N. Abnormal Long-Term Episodic Memory Profiles in Multiple Sclerosis? *Journal of Multiple Sclerosis* 2014; 1(1), 105.
- [61] Beatty PA & Gange JJ. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Journal of Nervous & Mental Disease* 1977; 164(1): 42-50.

- [62] Rao, SM. Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1986; 8(5): 503-542.
- [63] Rao SM, Aubin-Faubert PS, & Leo GJ. Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1989; 11(4): 471-477.
- [64] Caine ED, Bamford KA, Schiffer RB, Shoulson I, & Levy S. A controlled neuropsychological comparison of Huntington's disease and multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1986; 43(3): 249-254.
- [65] Beatty WW, Wilbanks SL, Blanco CR, Hames KA, Tivis R, & Paul RH. Memory disturbance in multiple sclerosis: reconsideration of patterns of performance on the selective reminding test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1996; 18(1): 56-62.
- [66] Rao SM, Grafman J, DiGiulio D, Mittenberg W, Bernardin L, Leo GJ, et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology* 1993; 7(3): 364-374.
- [67] Armstrong C, Onishi K, Robinson K, D'Esposito M, Thompson H, Rostami A, et al. Serial position and temporal cue effects in multiple sclerosis: Two subtypes of defective memory mechanisms. *Neuropsychologia* 1996; 34(9): 853-862.
- [68] Coolidge FL, Middleton PA, Griego JA, & Schmidt MM. The effects of interference on verbal learning in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology* 1996; 11(7): 605-611.
- [69] Godoy JF, Perez M, Sanchez-Barrera MB, Muela JA, Mari-Beffa P, & Puente A. Recency effect in multiple sclerosis. *Applied Neuropsychology* 1996; 3(2): 93-96.
- [70] Kujala P, Portin R, & Ruutiainen J. Memory deficits and early cognitive deterioration in MS. *Acta Neurologica Scandinavica* 1996; 93(5): 329-335.
- [71] Kiy G, Lehmann P, Hahn HK, Eling P, Kastrup A, & Hildebrandt H. Decreased hippocampal volume, indirectly measured, is associated with depressive symptoms and consolidation deficits in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2011; 17(9): 1088-1097.
- [72] Müller S, Saur R, Greve B, Melms A, Hautzinger M, Fallgatter AJ, et al. Recognition performance differentiates between elderly patients in the long term course of secondary progressive multiple sclerosis and amnesic mild cognitive impairment. *Multiple Sclerosis Journal* 2012; 19(6): 799-805.
- [73] Kessler HR, Cohen RA, Lauer K, & Kausch DF. The relationship between disability and memory dysfunction in multiple sclerosis. *International Journal of Neuroscience* 1992; 62(1-2): 17-34.
- [74] DeLuca J, Barbieri-Berger S, & Johnson SK. The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1994; 16(2): 183-189.

- [75] DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ, Christodoulou.C, & Engel RA. Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1998; 20(3): 376-390.
- [76] Demaree HA, Gaudino EA, DeLuca J, & Ricker JH. Learning impairment is associated with recall ability in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2000; 22(6): 865-873.
- [77] Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, & Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing–remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology & Behavioral Neurology* 2001; 14(1): 32-44.
- [78] Thornton AE, Raz N, & Tucker KA. Memory in multiple sclerosis: contextual encoding deficits. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2002; 8(3): 280-305.
- [79] Panou T, Simos P, Mastorodemos V, Fassaraki C, & Plaitakis A. Variables affecting memory deficits in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Internet Journal of Neurology* 2009; 11(1).
- [80] Baumstarck K, Reuter F, Boucekine M, Aghababian V, Klemina I, Loundou A, et al. Relevance of quality of life assessment for multiple sclerosis patients with memory impairment. *Plos One* 2012; 7(12): e50056.
- [81] DeLuca J, Leavitt VM, Chiaravalloti N, & Wylie G. Memory impairment in multiple sclerosis is due to a core deficit in initial learning. *Journal of Neurology* 2013; 260(10): 2491-2496.
- [82] Faglioni P, Bertolani L, Botti C, & Merelli E. Verbal learning strategies in patients with multiple sclerosis. *Cortex* 2000; 36(2): 243-263.
- [83] Marié RM & Defer GL. Mémoire et fonctions exécutives dans la sclérose en plaques: proposition d'une batterie adaptée. Résultats préliminaires. *Revue Neurologique* 2001; 157(4): 402-408.
- [84] Bensa C, Bertogliati C, Chanalet S, Malandain G, Bedoucha P, & Lebrun C. Troubles cognitifs et sclérose en plaques rémittente: intérêt de leur détection précoce : Corrélations anatomo-fonctionnelles et suivi longitudinal. *Revue Neurologique* 2006; 162(12): 1221-1231.
- [85] Defer GL, Daniel F, & Marié RM. Etude de la mémoire épisodique dans la sclérose en plaques grâce au California Verbal Learning Test : Données en faveur d'une altération de l'encodage. *Revue Neurologique* 2006; 162(8): 852-857.
- [86] Fink F, Eling P, Rischkau E, Beyer N, Tomandl B, Klein J, et al. The association between California Verbal Learning performance and fibre impairment in multiple sclerosis: evidence from diffusion tensor imaging. *Multiple Sclerosis* 2010; 16(3): 332-341.
- [87] Fuso SF, Callegaro D, Pompéia S, & Bueno OF. Working memory impairment in multiple sclerosis relapsing-remitting patients with episodic memory deficits. *Arquivos de Neuro-psiquiatria* 2010; 68(2): 205-211.

- [88] Lafosse JM, Mitchell SM, Corboy JR, & Filley CM. The nature of verbal memory impairment in multiple sclerosis: a list-learning and meta-analytic study. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2013; 19(9): 995-1008.
- [89] Beatty WW. RBANS analysis of verbal memory in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2004; 19(6): 825-834.
- [90] Chiaravalloti ND, Balzano J, Moore NB, & DeLuca J. The Open-Trial Selective Reminding Test (OT-SRT) as a tool for the assessment of learning and memory. *The Clinical Neuropsychologist* 2009; 23(2): 231-254.
- [91] Koven NS, Cadden MH, Murali S, & Ross MK. Vitamin D and Long-Term Memory in Multiple Sclerosis. *Cognitive and Behavioral Neurology* 2013; 26(3): 155-160.
- [92] Beatty WW. Memory and “frontal lobe” dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1993; 115: 38-41.
- [93] Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA, & Hertsgaard D. Anterograde and retrograde amnesia in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1988; 45(6): 611-619.
- [94] Johnson SK, DeLuca J, & Diamond BJ. Memory dysfunction in fatiguing illness: Examining interference and distraction in short-term memory. *Cognitive Neuropsychiatry* 1998; 3(4): 269-285.
- [95] Troyer AK, Fisk JD, Archibald CJ, Ritvo PG, & Murray TJ. Conceptual reasoning as a mediator of verbal recall in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1996; 18(2): 211-219.
- [96] Arnett PA, Rao SM, Grafman J, Bernardin L, Luchetta T, Binder JR, et al. Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. *Neuropsychology* 1997; 11(4): 535-544.
- [97] Andrade VM, Oliveira MG, Miranda MC, Oliveira AS, Oliveira EM, & Bueno OF. Semantic relations and repetition of items enhance the free recall of words by multiple sclerosis patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2003; 25(8): 1070-1078.
- [98] Litvan I, Grafman J, Vendrell P, & Martinez JM. Slowed information processing in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1988; 45(3): 281-285.
- [99] Franklin GM, Nelson LM, Filley CM, & Heaton RK. Cognitive loss in multiple sclerosis: case reports and review of the literature. *Archives of Neurology* 1989; 46(2): 162-167.
- [100] Ryan L, Clark CM, Klonoff H, & Paty D. Models of cognitive deficit and statistical hypotheses: Multiple sclerosis, an example. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1993; 15(4): 563-577.
- [101] Kujala P, Portin R, Revonsuo A, & Ruutinen J. Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1995; 59(1): 77-82.

- [102] Demaree HA, DeLuca J, Gaudino EA, & Diamond BJ. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1999; 67(5): 661-663.
- [103] Archibald CJ & Fisk JD. Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2000; 22(5): 686-701.
- [104] De Sonneville LMJ, Boringa JB, Reuling IEW, Lazeron RHC, Ader HJ, & Polman CH. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2002; 40(11): 1751-1765.
- [105] Janculjak D, Mubrin Z, Brinar V, & Spilich G. Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2002; 104(3): 221-227.
- [106] Piras MR, Magnano I, Canu EDG, Paulus KS, Satta WM, Soddu A, et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2003; 74(7): 878-885.
- [107] Deloire MSA, Salort E, Bonnet M, Arimone Y, Boudineau M, Amieva H, et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2005; 76(4): 519-526.
- [108] Denney DR, Sworowski LA, & Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2005; 20(8): 967-981.
- [109] Benedict RHB, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, et al. Validity of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society* 2006; 12(4): 549-558.
- [110] Benedict RH, Duquin JA, Jurgensen S, Rudick RA, Feitcher J, Munschauer FE, et al. Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test and the MS Neuropsychological Screening Questionnaire. *Multiple Sclerosis* 2008; 14(7): 940-946.
- [111] Bergendal G, Fredrikson S, & Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *European Neurology* 2007; 57(4): 193-202.
- [112] Sumowski JF, Wylie GR, Leavitt VM, Chiaravalloti ND, & DeLuca J. Default network activity is a sensitive and specific biomarker of memory in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2012; 19(2): 199-208.
- [113] DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, Lengenfelder J, & Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2004; 26(4): 550-562.

- [114] Randolph J, Wishart H, Saykin A, McDonald B, Schuschu K, MacDonald J, et al. FLAIR lesion volume in multiple sclerosis: Relation to processing speed and verbal memory. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2005; 11(2): 205-209.
- [115] Gronwall DM. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills*. 1977; 44(2): 367–373.
- [116] Goverover Y, Hillary FG, Chiaravalloti N, Arango-Lasprilla JC, & DeLuca J. A functional application of the spacing effect to improve learning and memory in persons with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2009; 31(5): 513-522.
- [117] Landrø NI, Sletvold H, & Celius EG. Memory functioning and emotional changes in early phase multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2000; 15(1): 37-46.
- [118] Panou T, Mastorodemos V, Papadaki E, Simos PG, & Plaitakis A. Early signs of memory impairment among multiple sclerosis patients with clinically isolated syndrome. *Behavioural Neurology* 2012; 25(4): 311-326.
- [119] Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS, & Franklin GM. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1985; 53(1): 103.
- [120] Filley CM, Heaton RK, Thompson LL, Nelson LM, & Franklin GM. Effects of disease course of neuropsychological functioning. In: *Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis*. New York: Oxford University Press Inc; 1990: pp.136-148.
- [121] Wishart H & Sharpe D. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: a quantitative review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1997; 19(6): 810-824.
- [122] Ling ND, & Selby MJ. Assessment of memory in multiple sclerosis patients using the memory assessment scale. *Perceptual and Motor Skills* 1998; 86(3): 987-998.
- [123] Lublin FD & Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey. *Neurology* 1996; 46(4): 907-911.
- [124] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444-1444.
- [125] Camp SJ, Thompson AJ, & Langdon DW. A new test of memory for multiple sclerosis I: Format development and stimuli design. *Multiple Sclerosis* 2001; 7(4): 255-262.
- [126] Tinnefeld M, Treitz FH, Haase CG, Wilhelm H, Daum I, & Faustmann PM. Attention and memory dysfunctions in mild multiple sclerosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2005; 255(5): 319-326.
- [127] Sumowski JF, Wylie GR, Chiaravalloti N, & DeLuca J. Intellectual enrichment lessens the effect of brain atrophy on learning and memory in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74(24): 1942-1945.

- [128] Tong BS, Yip JT, Lee TM, & Li LS. Frontal fluency and memory functioning among multiple sclerosis patients in Hong Kong. *Brain Injury* 2002; 16(11): 987-995.
- [129] Sicotte NL, Kern KC, Giesser BS, Arshanapalli A, Schultz A, Montag M, et al. Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131(4): 1134-1141.
- [130] Bruce JM, Bruce AS, Hancock L, & Lynch S. Self-reported memory problems in multiple sclerosis: Influence of psychiatric status and normative dissociative experiences. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2010; 25(1): 39-48.
- [131] Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S, & Benedict RHB. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: Comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Multiple Sclerosis* 2009; 15(9): 1077-1084.

Tableau 1. Epreuves de MEV fréquemment appliquées à la SEP.

<i>Paires de mots associés et histoires</i>				
Verbal paired associates OU Paires de mots associés	WMS (Wechsler, 1945) et ses versions ultérieures :	5 paires de mots	-3 RL	Apprentissage de paires verbales associées (BEM 144 ; Signoret, 1991)*
	WMS-R (Wechsler, 1987)		-Ajout RLD	
Logical memory OU Mémoire logique	WMS et ses versions ultérieures :	2 histoires complexes	-RL	Story Recall Test (Caine, 1986)
	WMS-R		-Ajout RLD	
	WMS-III		-Ajout RECD	
MEM-III*		-Ajout 2 nd e présentation de la 2 nd e histoire		
	BSB (Basso et al., 1996)			

<i>Listes de mots</i>				
SRT	Epreuve inspirée de la procédure VSRT → (Buschke & Fuld, 1974)	10 mots non reliés	-15 RL	
	BRB-N (Rao et al., 1991) [#] NPSBMS (Rao et al., 1991) [#]	12 mots non reliés	-12 RL (critère d'arrêt : 3 rappels consécutifs parfaits) -RLD -RECD	VSRT :Levin et al. (1982) ; Hannay & Levin (1985)
	BCcogSEP (version française : Dujardin et al., 2003) ^{*#}	15 mots non reliés	-11 RL (critère d'arrêt : 2 rappels consécutifs parfaits) -RLD -RECD	Open Trial-SRT (DeLuca et al., 1994)
CVLT	CVLT → Delis et al. (1987)	16 mots concrets répartis en 4 catégories sémantiques	-5 RL liste A -RL liste B (interférente) -RL et RI liste A -RLD et RID -RECD	
	CVLT (Poitrenaud et al., 2007) [*]			
	BdR (Sartori & Edan, 2006) ^{*#}			
	CVLT-II Second edition → Delis et al. (2000)			Ajout reconnaissance optionnelle à choix forcé
	MACFIMS (Benedict et al., 2006) [#]			

RAVLT OU 15 mots de Rey	→ Rey (1941)*	15 mots concrets non reliés	-5 RL liste A	
	→ Taylor (1959)		Ajouts : -RL liste B (interférente) -1 RL liste A après interférence	
	→ Lezak (1976; 1983)		Ajouts : -1 RLD - reconnaissances immédiate et différée (parmi une liste ou une histoire : Wiens et al., 1988)	
Grober & Buschke OU RL/RI-16	→ Grober & Buschke (1987)	15 mots concrets non reliés (matériel imagé)	-Phase de contrôle de l'encodage -3 RL/RI -Reconnaissance -RLD à 20 min	
	RL/RI-16 (Van der Linden et al., 2004)*	16 mots concrets non reliés (matériel écrit)	(idem)	Version parallèle (Van der Linden et al., 2004)*

WMS-R : Wechsler Memory Scale-Revised ; **MEM** : Echelle clinique de mémoire ; **BEM 144** : Batterie d'Effcience Mnésique ; **BSB** : Basso Screening Battery ; **(V)SRT** : (Verbal) Selective Reminding Test ; **BRB-N** : Brief Repeatable Battery for Neuropsychological Examination ; **NPSBMS** : Neuropsychological Screening Battery for Multiple Sclerosis ; **BCcogSEP** : Batterie Courte d'évaluation Cognitive destinée aux patients souffrant de Sclérose en Plaques ; **CVLT** : California Verbal Learning Test ; **BdR** : Batterie de dépistage de Rennes ; **MACFIMS** : Minimal Assessment of Cognitive Function In MS ; **RAVLT** : Rey Auditory Verbal Learning Test ; **RL/RI-16** : Tâche de Rappel Libre/Rappel Indiqué à 16 items.

RL et RI : Rappel Libre et Rappel Indiqué immédiats ; **RLD et RID** : Rappel Libre et Rappel Indiqué Différés ; **RECD** : Reconnaissance Différée.

Italique : Batteries

* Versions françaises

Batteries spécifiques à la SEP

Tableau 2. Indices considérés (●) dans les travaux ayant appliqué le CVLT dans la SEP (hors études cognitives générales).

	RL1	RL5	RL1- RL5	RL Interf	RL6	RI6	RLD	RID	RECD
Diamond et al., 1997 ⁵⁸	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Scarrabelotti & Carroll, 1998 ¹⁵			●						●
Scarrabelotti & Carroll, 1999 ¹⁶			●						●
Marié & Defer, 2001 ⁸³			●		●	●	●	●	●
Tinnefeld et al., 2005 ¹²⁶			●	●	●	●	●	●	●
Griffiths et al., 2005 ⁵⁹	●D	●D	●	●D	●D	●	●	●	●
Defer et al., 2006 ⁸⁵			●		●	●	●	●	●
Panou et al., 2009 ⁷⁹	●D	●D	●			●	●	●D	
Fink et al., 2010 ⁸⁶		D	●		D	D	●D	D	●D
Stegen et al., 2010 ²⁰	●D	●D	●	●D	●D	●	●D	●	●
Kiy et al., 2011 ⁷¹	D	D			D		D		D
Koven et al., 2013 ⁹¹	D	D	●		●	●	●	●	●
Lafosse et al., 2013 ⁸⁸			●				●		●
Saenz et al., 2014 ⁶⁰	●D	●D	●	●D	●D	●D	●D	●D	●D

RL1-RL5 : Somme ou moyenne des rappels libres immédiats 1 à 5 ; **RL Interf** : Rappel Libre Interférent ; **RL6 et RI6** : Rappels libre et Indiqué après interférence ; **RLD et RID** : Rappels Libre et Indiqué Différés ; **RECD** : Reconnaissance Différée ; **D** : Indices utilisés pour mesurer une différence de scores entre conditions (ex : RL5 moins RL1)

Tableau 3. Caractéristiques et résultats d'études ciblant la MEV dans la SEP.

AUTEURS	SEP (N)	EDSS	Années évolution	NC (N)	Epreuve(s)	RL	RI ou T	RLD	RID ou T	REC
Carroll et al., 1984 ⁴⁶	22 SEP	-	14 (7)	22	Reconnaissance de 50 mots					X
Grant et al., 1984 ⁴⁸	43 SEP	-	4,5 (3,6)	28	Mémoire logique (WMS)	X *		X ⁴⁵		
Rao et al., 1984 ⁴⁰	44 PC	6,6 (4-9)	6,7	15	Free Verbal Recall Test	X		X		X
					Mémoire logique (WMS)	X		X		
					Paires associées (WMS)	✓		X		
Fischer, 1988 ⁴¹	45 SEP : 17 RR 18 PR 10 PC	4 (2) 0-8	4,9 (4,8)	25	Mémoire logique (WMS-R)	X		X		
					Paires associées (WMS-R)	X		X		
Litvan et al., 1988 ⁴²	16 SEP : 10 RR 6 PC	3,8 (1,9)	8,6 (5,3) 0,8-19	16	Mémoire logique (WMS)	X		X		
					RAVLT	X		X		- ^D
					Paires associées (WMS)	Non opérationnalisable				
Beatty et al., 1989 ⁴⁷	20 PC	6,6 (2,5-8)	18,4 (2-47)	19	Reconnaissance de 14 mots non reliés	-				✓ ³⁰
Beatty et al., 1988 ⁹³	38 PC	6,5 (1,6)	19,4 (8)	26	Liste de 14 mots	X		X		X ^D
Rao et al., 1989 ⁴⁹	37 SEP	4,3 (2)	8,2 (7,4)	26	VSRT	X		X ^{1H}		✓ ^{1H}
					Story Recall Test (Caine, 1986)	X		X ^{1H ; 24h}		
Jenekens-Schinkel et al., 1990 ⁴³	39 SEP : 20 RR 19PC	3,5 (1-7)	12 (1-48)	24	Mémoire logique (WMS)	✓		✓ ³⁰		
					Paires associées (WMS)	X				
					"Word auditory List Learning" (WMS)	X		X ³⁰		✓ ³⁰
Minden et al., 1990 ⁴⁴	50 SEP : 18 RR 25 PC 7 RR/PC	4,2 (2,1)	11,25 (7,7)	35	Mémoire logique adaptée (WMS)	X		X		✓ ²⁰
					Paires associées (WMS)	X		X	X	
					RAVLT adapté (11 mots)	X		X		✓ (+ ^D 20)
Grafman et al., 1991 ¹³	40 SEP	4,6 (2,4)	16,1 (7,6)	45	Paired-associates learning test (32 paires)	X	X			

Rao et al., 1993 ⁶⁶	46 SEP : 22 CS 14 RR 10 PC	4,5 (2,3)	12,2 (11,1)	47	Story Recall Test (Caine, 1986)	X		X ^{1H}		
DeLuca et al., 1994 ⁷⁴	23 SEP : 10 PC 8 RR 4PR 1CS	5,7 (2) 2-8	9 (6,8)	23	SRT (Open Trial procedure)	X *		✓ ³⁰		✓ ³⁰
Armstrong et al., 1996 ⁶⁷	67 SEP : 45 RR 22 PC	-	-	22	RAVLT	X		-		✓ ^D
Beatty et al., 1996 ⁶⁵	99 SEP	AI	3,5	32	SRT (12 essais, 12 mots)	X	X	X	X	X ^D
Coolidge et al., 1996 ⁶⁸	30 SEP : 11 RR 19 ?	4,7 (2)	9 (7,8) 14,9 (9)	30	Interference Learning Test (ILT; Schmidt et Coolidge, 1999)	X		X ³⁰	X	✓ ³⁰
Godoy et al., 1996 ⁶⁹	10 SEP	-	-	10	RAVLT (spanish version)	X		X ¹⁵		-
Troyer et al., 1996 ⁹⁵	131 SEP : 55 RR 33 PC 30 PR 13 B	3,8 (2,1)	12,3 (9)	Normes	CVLT	-	-	✓	-	✓
Diamond et al., 1997 ⁵⁸	15 SEP	2 (0,76) 0-2,5	1,9 (0,2-8,3)	13	CVLT	X	✓	✓	X	✓
DeLuca et al., 1998 ⁷⁵	40 SEP : 17 RR 12 SP 11 PP	4,1 (0,4)	13,5 (1,5)	20	SRT	X *		✓ ^{30 ; 90 ; 1 semaine}		✓ ^{30 ; 90 ; 1 semaine}
Ling et Selby, 1998 ¹²²	104 SEP : 57 RR 47 PC	4,1 (1,6) 5,5 (1,7)	11,8 (9,2) 13,2 (13,2)	132	MAS (Memory Assessment Scale, 1981)	X X	X X	X X		X X
Scarrabelotti et Carroll, 1998 ¹⁵	50 SEP	-	8 (6,6)	41	CVLT (Delis et al., 1987)	X	-	-	-	✓ ^D
Scarrabelotti et Carroll, 1999 ¹⁶	50 SEP : 32 RR 14 SP	-	8 (6,6)	41	CVLT II	X	-	-	-	✓ ^D

	3 PP 1 PR									
Demaree et al., 2000 ⁷⁶	36 SEP : 15 RR 15 SP 6 PP	4,4 (0,6)	12,8 (1,3)	20	« Open Trial » Mémoire logique (WMS-R)	X *		✓30 ; 90 ; 1 semaine		
					« Open Trial » Paires associées (WMS-R)	✓ *		✓30 ; 90 ; 1 semaine		
Faglioni et al., 2000 ⁸²	20 SEP : 13 RR 4 RR/PC 3 PC	4 (1,6)	11,6 (7,9)	20	Single Word List (procédure SRT)	X				
					“Paired associates Word List”	X				
Landro et al., 2000 ¹¹⁷	26 SEP : 24 RR 2 PC	3,8 (1,6)	1,2 (1,3)	24	Liste de mots (procédure SRT)	✓		✓ 40		
Gaudino et al., 2001 ⁷⁷	64 SEP : 25 SP	5,7 (1,5)	10,9 (8,5)	20	Open Trial-SRT	X *		✓30 ; 90 ; 1 semaine		✓30 ; 90 ; 1 semaine
	21 RR	2,3 (1,8)	8,3 (7,8)			✓ *		✓		✓
	18 PP	5,8 (2)	8 (4,2)			X *		X (90 ; 1 semaine)		✓
Marié et Defer, 2001 ⁸³	31 SEP : 12 SP 5 PP 4 RR	4, 4 (1,4)	-	134	CVLT	X	X	X	X	X ^D
Chiaravalloti et DeLuca, 2002 ²	31 SEP	AI	10,6 (12,3)	17	Mémoire logique (WMS-R)	✓		✓ ³⁰		
Thornton et al., 2002 ⁷⁸	49 SEP	AI	7,8 (7,2)	49	CVLT	X	-	X	-	-
Tong et al., 2002 ¹²⁸	11 SEP	-	13,5 (3,5)	11	CRAVLT (version chinoise)	✓		✓		✓
Griffiths et al., 2005 ⁵⁹	83 SEP	3,1 (2,2)	-	80	CVLT	X	X	X	X	X ^D
Randolph et al., 2005 ¹¹⁴	20 RR	2 (1,4)	6,4 (6,1)	9	CVLT I et II	✓	-	-	✓	- ^D
Tinnefeld et al., 2005 ¹²⁶	26 SEP	N=13<1,5 N=13>1,5	-	26	CVLT (version allemande)	✓	✓	✓	✓	✓ ^D
Benedict et al., 2006 ¹⁰⁹	291 SEP : 200 RR 78 SP 6 PR	3 (1,8) N=186	-	56	CVLT-II	X	-	X	-	-

	7 PP									
Defer et al., 2006 ⁸⁵	71 SEP : 37 RR 34 SP	3,80 (1,7) 2,8 (1,2) 4,7 (1,6)	6 (5,4) 11,5 (7)	142	CVLT	X	X	X	X	X ^D
Drake et al., 2006 ⁴⁵	78 SEP : 55 RR 23 SP	2,4 (1,2) 4,7 (1,9)	12 (8,5) 14,6 (7)	80	Mémoire logique (Signoret's memory battery, 1979)	X		X		
					Liste 12 mots (Signoret's memory battery, 1979)	X		X ¹⁰	X	X
Sicotte et al., 2008 ¹²⁹	34 SEP : 23 RR 11 SP	1,8 (1-3) 5,2 (2,5-7)	3,5 (2-5) 13 (6-21)	18	Word-pair learning * (7 paires)	X	-			
						X	-			
Bruce et al., 2009 ¹³⁰	79 SEP : 71 RR 8 SP	2,7 (1,5)	10,6 (8,5)	20	AVLT (version abrégée)	✓		X		
Panou et al., 2009 ⁷⁹	33 RR	2,5 (1,86)	8,2 (5,4)	30	Mémoire logique (WMS)	X		X		
					CVLT	X	X	X	X	- ^D
Strober et al., 2009 ¹³¹	65 SEP : 47 RR 14 SP 2 PP 1 PR 1 SCI	3,3 (1,7)	10,2 (7,6)	46	SRT (BRB-N)	X		X		
					CVLT II	X	-	X	-	- ^D
Fink et al., 2010 ⁸⁶	50 RR	2,8 (1,8) 0-7	13 (9,3)	20	CVLT (version allemande)	X	-	X	-	X ^D
Fuso et al., 2010 ⁸⁷	19 RR (RLD X)	2,8 (1,3)	10,8 (5,9)	32	Mémoire logique (WMS-R)	X		X		
					RAVLT	X		X		X ^D
	13 RR (RLD ✓)	1,8 (1,2)	10,7 (6)		Mémoire logique (WMS-R)	✓		✓		
					RAVLT	✓		✓		✓ ^D
Stegen et al., 2010 ²⁰	351 SEP : 256 RR 76 SP	3,2 (1,9) N=197	10,7 (8)	69	CVLT II	X	X	X	X	X ^D

	10 PP 9 PR									
Baumstark et al., 2012 ⁸⁰	124 SEP : 61 SP 36 RR 20 PP 7 SCI	4,7 (1-8)	9,9 (0-31)	Normes	RL/RI-16	31% X	17% X	36% X	15% X	
Brissart et al., 2012 ⁸	426 SEP : 298 RR 102 SP 24 PP	3,1 (1,7)	14 (8,6)	Normes	RL/RI-16	33% X	16% X	48% X	23% X	6% X
Müller et al., 2012 ⁷²	40 SP	5,2 (2-7)	17,9 (9,2)	40	Liste de 10 mots (CERAD)	X		X ⁵⁻¹⁰		✓ ⁵⁻¹⁰
Panou et al., 2012 ¹¹⁸	93 SEP : 44 SCI 49 RR	1 (0,5) 2 (0,7)	1,9 (2) 6,5 (4,5)	230	Mémoire logique (WMS III)	X ✓		✓ X		✓ ✓
Chiaravalloti et al., 2013 ¹¹	51 SEP : 43 RR 6 SP 2 PP	AI	9,9 (7)	Normes	Open Trial-SRT	X *		X ^{30 ; 90}		
					Mémoire logique (WMS III)	✓		✓		-
DeLuca et al., 2013 ⁸¹	44 SEP : 34 RR 7 SP 3 PP	AI	10,5 (7)	40	Open Trial-SRT	X *		X ³⁰		
Lafosse et al., 2013 ⁸⁸	53 RR	-	5,7 (5,3)	31	CVLT and CVLT-II	X		X		✓
Saenz et al., 2014 ⁶⁰	52 SEP : 42 RR 6 PP 4 SP	3,5 (médiane) 0-7	9,1 (8,7)	32	CVLT	X	✓	✓	X	X

B : Bénigne ; CS : Chronique Stable ; PC : Progressive Chronique ; PP : Progressive Primaire ; PR : Progressive Rémittente ; RR : Récurrente Rémittente ; SCI : Syndrome Cliniquement Isolé ; SP : Secondairement Progressive

D = reconnaissance différée (délais habituels sauf précision)

RL : Rappel(s) Libre(s)

RI ou T : Rappel Indiqué ou Total

REC : Reconnaissance

✓ : Non déficitaire

X : Déficitaire (pour RL : au moins un rappel libre immédiat déficitaire ou total des rappels libres déficitaire)

- : Absence de donnée

* : Score calculé sur le nombre d'essais nécessaires pour atteindre un critère d'apprentissage donné

W : 1 semaine

AI : Ambulatory Index

Case grisée : Condition non évaluée par l'épreuve

- PARTIE EXPERIMENTALE -

Introduction

Après avoir mis en évidence certaines lacunes concernant notre compréhension du fonctionnement cognitif de la SEP, nous avons décrit les nombreux biais qui existent dans les travaux portant sur la mémoire épisodique verbale menés chez des patients souffrant de SEP. Faute d'une approche méthodologiquement structurée, c'est-à-dire basée sur une opérationnalisation cognitive, peu d'éléments bien établis sont actuellement à notre disposition concernant les troubles mnésiques et leur prévalence dans la SEP. Nous avons également pu montrer, à défaut d'intégrer d'autres composantes cognitives dans les aspects psychométriques, que certains troubles sont mal caractérisés. Ceci était l'objet de notre article traitant du ralentissement et de la mémoire de travail qui a permis d'aborder ces questions méthodologiques. Lorsque la notion chronométrique est adjointe à la cotation des épreuves, la prévalence des atteintes de l'administrateur central semble plus faible que ce qui est classiquement rapporté dans la littérature, suggérant un dysfonctionnement mnésique majoritairement confondu avec la lenteur.

Dans cette continuité théorique et méthodologique, notre contribution scientifique a porté sur les liens entre vitesse de traitement et mémoire épisodique dans la SEP, évaluée par le California Verbal Learning Test (CVLT). Cette série de travaux a été initiée à partir d'un constat clinique. Contrairement aux patients présentant un déficit du stockage, correspondant à une perte d'informations après délai, une partie des patients souffrant de SEP présenterait une amélioration spontanée de leur rappel libre après délai. Ce profil, à notre connaissance non rapporté dans la littérature, pourrait avoir comme origine une lenteur de traitement lors des rappels immédiats. Le long interval inséré avant le rappel différé permettrait alors aux patients SEP de traiter correctement l'information. Ce traitement serait moins efficace lors de l'apprentissage de la liste, en raison des contraintes temporelles imposées par les présentations successives de cette dernière.

Un premier article, publié dans le premier numéro du *Journal of Multiple Sclerosis*, avait pour objectif primaire de conforter l'existence de ce sous-groupe de patients SEP à partir de l'analyse des données rétrospectives de 52 patients (formes rémittentes et progressives) et des données acquises chez 32 volontaires sains. Nous faisons également l'hypothèse d'un lien entre cette évolution à long terme et la vitesse de traitement de l'information (SDMT) ainsi qu'avec l'interférence rétroactive. L'objectif secondaire était d'identifier certaines spécificités chez eux en comparaison des patients SEP ne présentant pas cette amélioration significative spontanée après délai.

Ayant obtenu des résultats cohérents avec nos attentes, nous avons entrepris dans un deuxième article, de tester l'hypothèse d'un lien entre ralentissement et mémoire épisodique, en manipulant la dimension temporelle du CVLT. Cet article (en préparation pour la revue *Multiple Sclerosis*) comportait un objectif fondamental et un objectif clinique. L'objectif fondamental était de vérifier, par une autre méthode, les liens entre ce profil de mémoire atypique et le temps de traitement de l'information. Pour cela, des délais supplémentaires ont été insérés entre les rappels immédiats du CVLT, ceux-ci étant occupés par une tâche attentionnelle limitant la répétition subvocale. Pour cette étude, 60 patients atteints de SEP de forme rémittente et 80 participants contrôles ont été inclus. Tel qu'attendu, nous avons observé de meilleures performances sur les rappels dans le sous-groupe présentant une amélioration atypique pour le rappel différé, grâce à l'ajout de délais lors de l'apprentissage. L'hypothèse d'un ralentissement et d'une sensibilité accrue à l'interférence sous-tendant ce profil a également été renforcée par l'observation de corrélations avec la vitesse de traitement et la sensibilité à l'interférence rétroactive. Une étude complémentaire portant sur le vieillissement normal (données de 20 participants jeunes et de 20 participants âgés sains) a été rapportée dans cet article, ne permettant pas d'observer un bénéfice des délais supplémentaires chez les participants âgés en dépit d'une réduction de la vitesse de traitement. L'objectif clinique ancillaire était d'offrir d'éventuelles pistes de prise en charge cognitive de ces déficits mnésiques dans la SEP.

Un troisième et dernier article (en préparation) examine plus spécifiquement l'impact de ces délais supplémentaires sur les erreurs de la source. Ces erreurs de la source ont été évaluées à l'aide d'une consigne de reconnaissance et d'une méthode de cotation originale appliquées au CVLT. Après avoir confirmé l'existence d'un taux anormalement élevé d'erreurs de la source dans la SEP, nous avons émis l'hypothèse d'une production d'erreurs plus importante dans le sous-groupe s'améliorant spontanément après délai. Compte-tenu de l'hypothèse d'un ralentissement majorant les déficits mnésiques dans ce sous-groupe, nous avons supposé que la présence de délais supplémentaires réduirait le nombre d'erreurs de la source. Si un taux d'erreurs de la source anormalement élevé et plus important dans le sous-groupe avec amélioration spontanée a bien été mis en évidence, ces patients ne semblent pas optimiser leurs productions avec l'allocation de délais supplémentaires. Un lien a toutefois été observé entre ces erreurs spécifiques et l'interférence rétroactive. Cet article nous a également donné l'opportunité d'exposer les principes de création et les données normatives de la version parallèle du CVLT, que nous avons dû mettre en place pour les besoins de la deuxième étude.

ARTICLE 3 : Abnormal long-term episodic memory profiles in multiple sclerosis?

(article publié dans *Multiple Sclerosis*)



Multiple Sclerosis

Research Article

Open Access

Abnormal Long-Term Episodic Memory Profiles in Multiple Sclerosis?

Saenz Amaya^{1,2}, Bakchine Serge^{1,2,3}, Stepanov Igor⁴, Omigie Diana^{2,5,6,7}, and Ehrlé Nathalie^{1,2,3*}

¹Hôpital Maison-Blanche, Service de Neurologie, France

²Equipe de Neuropsychologie et Cognition auditive, Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies EA 4559, Université de Lille-Nord de France, France

³CMRR de Champagne-Ardenne, Reims, France

⁴Department of Neuropharmacology, Institute for Experimental Medicine, 12 Acad. Pavlov Street, St. Petersburg, 197376, Russia

⁵Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France. Phone of the department of Neurology

⁶Centre de Neuroimagerie de Recherche (CENiR), Paris, France

⁷Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moëlle Épine (ICM), UPMC - UMR 7225 CNRS - UMRS 975 INSERM, Paris, France

*Corresponding author: Nathalie Ehrlé, Hôpital Maison-Blanche(Service de neurologie) 45, rue Cognacq-Jay 51092 Reims Cedex France; Tel: (00 33) 3 26 78 39 64; Fax: (00 33) 326784319; E-mail: nehrlé@chu-reims.fr

Received date: Apr 9, 2014, Accepted date: May 22, 2014, Published date: May 26, 2014

Copyright: © 2014 Ehrlé N, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abstract

Objective: Various verbal episodic memory impairments have been demonstrated in multiple sclerosis (MS), including encoding, retrieval and storage processes. Our clinical experiment suggests that a subset of MS patients may show another pattern with a distinctive evolution of performances after a 20 minutes delay (short-delay versus long-delay free recall).

Methods: The current study assessed performances on the California Verbal Learning Test (CVLT) in MS with a special focus on evolution after delay to identify a subgroup of patients who may show a significant spontaneous improvement of long-delay free recall in comparison with short-delay free recall. Data from 52 MS patients were compared with those from 32 controls. Group analyses were conducted on classical scores. Individual MS performances were also analyzed, according to confidence intervals calculated using control data.

Results: From individual analysis, memory comorbidities were frequently observed in a MS patient (17% of MS patients had only one impaired score, 17% had two or three scores, 27% had four or five scores and 38% had six or more). Regarding the evolution after delay, three profiles were highlighted: two classical (stable and worsening, i.e. storage deficit) and a third showing a significant degree of improvement. The improvement was significantly correlated with processing speed, primacy effect and sensitivity to retroactive interference only in this third MS subgroup. This benefit from delay was not related to the effect of semantic clustering.

Conclusion: The current study suggests that a subgroup of MS patients might present a previously unreported abnormal long-term memory profile, in which an impaired short-term performance contrasts with a significant spontaneous improvement with delay. Previous studies have demonstrated the relevance of spaced learning in MS rehabilitation. If our results are corroborated in a larger sample, the CVLT may help to select patients that are likely to benefit from this temporal memory care.

Keywords: Retroactive interference; Primacy effect; Free recall; Retrieval; California Verbal Learning Test; Rehabilitation; Processing speed

Introduction

Although cognitive impairment is part of the clinical picture in Multiple Sclerosis (MS), the diagnosis of this disease does not require neuropsychological evaluation, unlike other neurological diseases such as Alzheimer's disease and lobar atrophies. Nevertheless, neuropsychological assessment allows the description and quantification of cognitive deficits in MS patients and may be particularly useful in elaborating rehabilitation programs. At a time when the effectiveness of memory stimulation has been well demonstrated in MS patients [1-6], it seems relevant to precisely identify which processes are impaired or preserved in this population. When considering episodic memory abilities, it is usual to dissociate,

on the one end, the long-term maintenance of information over the period of a few minutes to a lifetime (storage). On the other hand, the manipulation of information, which may include multiple executive sub-processes such as encoding, retrieval, sensitivity to interference and learning strategy [7-9]. While executive impairments can be targeted by cognitive intervention, storage deficits are more likely to require prosthetic strategies (agenda or other external help).

MS patients are prone to cognitive comorbidities. Neuropsychological assessment of their memory functions requires therefore tools that are specially designed to detect potential impairments in each component. The California Verbal Learning Test (CVLT [10] and its revised version CVLT-II [11]) is recognized as a standard clinical test for verbal episodic memory and a consensus conference has recommended its use in MS, based on its psychometric properties [12]. It has also been included in the MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function In MS [13]), a standardized

cognitive battery for MS patients. CVLT comprises a shopping list of 16 words (List A) belonging to four categories. Five free-recall trials are carried out by the patient after oral presentation of the List A. Then, an interferent 16 item list (list B) is presented to the patient, followed by a single free-recall of list B. List B is comprised of two categories of items that are shared with List A, as well as two new categories. This interference trial is followed by a short-delay free recall and a cued (by the category names) recall of the List A. After a 20 minute delay, a long-delay free recall and a cued recall are carried out, followed by a long-delay recognition trial.

As a result of its complexity, the CVLT offers many valuable indices that can be used to analyze memory impairments. Firstly, the first trial can be used to assess encoding abilities reflecting initial short-term processing [14,15], while the recall progression through the first five trials may be considered an index of learning (or acquisition) corresponding to short-term and storage processes [15,16]. The learning strategy may be characterized by the spontaneous organization of material (semantic organization in categories or semantic clustering) by the subject, based on the four categorical groupings, on a serial (serial clustering) or random recall. Furthermore, the recall consistency, i.e. the words common to several recalls, may also be considered. The free recall usually varies as a function of an item's position within the list (serial position effect), the items at the beginning and at the end of the list being better recalled than those in the middle (primacy and recency effects respectively). Importantly, the primacy effect is interpreted as a transfer into long-term memory, while the recency effect is interpreted as maintenance in short-term memory. Short-term memory is distinguishable from long-term memory based on specific properties including temporal decay and chunk capacity limits [17]. In psychometric assessments, long-term memory classically implies survival of delays extending a few minutes (CVLT [10]; Grober and Buschke [18]; RAVLT [19]; WMS-IV [20]). A significant improvement with cueing as compared to low free recall usually characterizes retrieval impairment in the patient. The comparison of the first recall of List A with the recall of List B assesses sensitivity to proactive interference: an abnormal decrease in performance for the second list demonstrates a difficulty in learning new information due to interference with previous learning. Finally, the evolution between the fifth recall and the short-delay free recall of list A (i.e. performances just before and after the List B) is used to evaluate retroactive interference (the tendency for retention of learned material to be impaired by subsequent learning) while a significant loss of information between short-delay and long-delay cued-recalls allows the clinician to diagnose a potential storage impairment.

Despite the existence of these numerous indices, approximately half of all the published experimental studies that used the CVLT to examine MS memory have only considered a few scores, the most popular being the total recall of the first five trials [9,27,29,30]. Among the most comprehensive studies [7,8,21,23-26,28], only Diamond and colleagues [21] and Stegen and colleagues [8] exhaustively reported on raw scores. In a large sample (351 patients), the latter study reported impaired performances for all the described indices. However, regardless of the scores in consideration, results in the literature remain controversial and some processes have been only rarely considered (Table 1). In terms of discrepancies in the literature, one issue may be linked to the type of statistical analyses used, which, in previous studies, have tended to be based on classical group analysis. Indeed, although this method is useful in highlighting central (mean)

tendencies within groups, it has the limitation of potentially obscuring relevant individual profiles which are often heterogeneous in MS.

Results from previous studies	Normal	Impaired
First free recall	Diamond et al., 1997 [21]; Olivares et al., 2005 [22]	Panou et al., 2009 [23]; Sartori et al., 2006 [24]; Stegen et al., 2010 [8]
Fifth free recall	Olivares et al., 2005 [22]; Tinnefeld et al., 2005 [25]	Diamond et al., 1997 [21]; Panou et al., 2009 [23]; Sartori et al., 2006 [24]; Stegen et al., 2010 [8]
Mean or total learned words for the first five trials	Tinnefeld et al., 2005 [25]	Diamond et al., 1997 [21]; Defer et al., 2006 [26]; Fink et al., 2010 [27]; Griffiths et al., 2005 [7]; Lafosse et al., 2013 [9]; Marié and Defer, 2001 [28]; Sartori et al., 2006 [24]; Scarrabelotti et al., 1998 [29]; 1999 [30]; Stegen et al., 2010 [8]
Sensitivity to interferent list	Diamond et al., 1997 [21]; Tinnefeld et al., 2005 [25]	Stegen et al., 2010 [8]
Short-delay and/or long-delay trials	Diamond et al., 1997 [21]; Tinnefeld et al., 2005 [25]	Defer et al., 2006 [26]; Griffiths et al., 2005 [7]; Lafosse et al., 2013 [9]; Marié and Defer, 2001 [28]; Panou et al., 2009 [23]; Sartori et al., 2006 [24]; Stegen et al., 2010 [8]
Recognition	Diamond et al., 1997 [21]; Lafosse et al., 2013 [9]; Olivares et al., 2005 [22]; Scarrabelotti et al., 1998 [29]; 1999 [30]; Tinnefeld et al., 2005 [25]	Defer et al., 2006 [26]; Fink et al., 2010 [27]; Griffiths et al., 2005 [7]; Marié and Defer, 2001 [28]; Sartori et al., 2006 [24]; Stegen et al., 2010 [8]
Semantic organization in categories	Diamond et al., 1997 [21]; Lafosse et al., 2013 [9]; Stegen et al., 2010 [8]	
Recall consistency	Diamond et al., 1997 [21]	Lafosse et al., 2013 [9]; Stegen et al., 2010 [8]
Primacy effect	Diamond et al., 1997 [21]; Stegen et al., 2010 [8]	
Recency effect	Diamond et al., 1997 [21]	Stegen et al., 2010 [8]
Sensitivity to proactive interference	Diamond et al., 1997 [21]; Griffiths et al., 2005 [7]; Stegen et al., 2010 [8]	
Sensitivity to retroactive interference		Griffiths et al., 2005 [7]; Stegen et al., 2010 [8]
Loss of information after delay	Diamond et al., 1997 [21]; Stegen et al., 2010 [8]; Kiy et al., 2011 [31]	

Table 1: Previously published results on CVLT raw scores in MS patients (only studies focused on the CVLT or having made the connection with CVLT scores and cognitive processes).

Another issue is related to the possibility that MS patients may suffer simultaneously from several cognitive deficits. Thus, the crude comparison of raw scores to norms may hide episodic memory

comorbidities. For instance, impaired raw scores for the first five trials may hide the impact of a supplementary learning deficit corresponding to a low progression (the learning rate) throughout the five trials.

In our clinical experience, we have observed that some MS patients have an unexpected pattern on the CVLT, whereby they show a significant improvement, over time, of their delayed free recall in comparison with their short delay free recall (evolution after delay). To our knowledge, whereas a benefit of spaced versus massed verbal learning was demonstrated in MS [3,32], spontaneous improvement after delay has not been reported in these patients.

We therefore designed the present study to both assess the reality of this pattern and to describe the potential mechanisms that may underlie it. The uniqueness of this study lies in the fact that, besides assessment of the usual measures of raw scores and intra-individual indices, we also carried out further analyses of individual performances. This allowed us to obtain a more sophisticated diagnosis of memory impairments in individual MS patients according to confidence intervals in controls. We hypothesized that a proportion of MS patients would show a significant improvement of their delayed free recall. We further hypothesized that cognitive slowing during the first trials could contribute to this pattern. We proposed, that if these hypotheses are true, the evolution after delay would be a) negatively correlated with processing speed and with the sensitivity to retroactive interference (the second list adding confusion in the on-line processing of words), and b) positively correlated with the primacy effect (patients being unable to process the subsequent words in the list due to a limited temporal capacity).

Method

Participants

We retrospectively studied the CVLT performance of 52 patients, assessed within the remit of clinical practice and meeting diagnostic criteria [33] for clinically definite MS (42 remitting-reminding, 6 primary progressive and 4 secondary progressive) using the French version of the CVLT test (ECPA manual [34]). Data included in this study were obtained in compliance with the Helsinki Declaration. The exclusion criteria were the presence of (1) cognitive impairments related to a neurological illness other than MS (prior head injury, stroke, brain tumor, etc), (2) a known psychiatric disorder, ongoing depression or a neurotic disease, (3) a history of drug or alcohol dependence, (4) an exacerbation of symptoms over 3 months at the time of testing, (5) a corticosteroid infusion within 4 weeks prior to evaluation, and (6) an auditory or visual impairment that could interfere with cognitive assessment. A group of 32 healthy controls volunteering for neuropsychological evaluation was also tested (Table 2).

Statistics

The data of the control group were first compared to the only published norms for the French version of the CVLT [34]. According to regression equations in this French manual (including the age, education and gender variables), none of the scores from our control group were found to be significantly below the norm (cut-off: standard deviation $\geq -1.65 \sigma$; percentile ≤ 5) for any of the following: a) the first trial, the fifth trial, and the total of the first five trials for List A; b) List B; c) the short and long delays free and cued recalls; d) the recognition

of List A. These initial results thus confirmed that there were no pathological performances in our healthy participants in comparison with the 337 controls included in the French norms.

Demographic and main disease characteristics	MS (n=52)	Controls (N=32)	Statistical test
Male/female ratio	17/35	14/18	Chi2: 0.62, NS
Age (years)	Mean: 39.29 (± 11.89) Range: 20-64	Mean: 40.9 (12.6) Range: 22-66	Mann-Whitney: U=771.5, NS
Education (years)	Mean: 12.27 (± 2.4) Range: 8-21	Mean: 12.5 (2.5) Range: 8-17	Mann-Whitney: U= 816, NS
Expanded Disability Status Scale (EDSS)	Median: 3.5 Range: 0-7	/	
Disease duration since the onset of the first symptom	Mean: 9.1 years (± 8.7)	/	
Mean duration since diagnosis	Mean: 8 years (± 6.6)	/	

Table 2: Demographic and main disease characteristics in MS and control groups.

As most of our data did not meet the assumption of normality (normality of distribution, homogeneity of variances), simple comparisons were tested with non-parametric tests (Mann-Whitney and Wilcoxon), and regressions were assessed using the Spearman Rho. Statistical analyses were performed using Stat View for Windows (SAS Institute Inc. Copyright©1992-1998, Version 5.0) and statistical significance was set at a significance level of 0.05. The null hypothesis was rejected with $p \leq 0.05$ [35]. For group analysis (Table 3), we calculated classical scores, as per the French CVLT. Intra-individual indices, based on scores between retrieval conditions, were also calculated for the group and individual analyses.

Results

Group analysis

Classical scores were estimated (see Table 3 for results and operationalization of memory processes). Half of them revealed significant differences.

We calculated additional intra-individual indices (Table 3), assessing supplementary cognitive processes. A pathological retroactive interference was shown in the MS group however no significant difference was observed for proactive interference, learning, short-term retrieval or long-term retrieval. Neither the long-term evolution (i.e. the improvement, stability or worsening of recalls after delay for both free and cued recalls) nor recollection (which is taken to reflect the benefit of familiarity versus recollection retrieval), was statistically different between the two groups. For MS patients, we found no significant correlations between these variables and age, disease duration, and EDSS.

Classical scores	MS mean	MS SD	NC mean	NC SD	U	p
<i>Trial 1 (T1), encoding</i>	7.46	2.37	8.78	2.06	563	.013
<i>Trial 2 (T2)</i>	10.77	2.53	12	2.48	606.5	.038
<i>Trial 3 (T3)</i>	12.19	2.27	13.34	1.87	596	.03
<i>Trial 4 (T4)</i>	12.92	2.06	13.8	1.92	616	.046
<i>Trial 5 (T5)</i>	13.71	2.11	14.31	1.59	711	.265
<i>Total Recall Trials 1-5 (5T)</i>	57.06	9.74	62.28	8.41	574	.017
<i>List B</i>	7.73	2.74	9.53	2.71	547	.009
<i>Short Delay Free Recall (SDFR)</i>	11.56	3.32	13.18	2.29	595.5	.029
<i>Short Delay Cued Recall (SDCR)</i>	12.63	2.84	13.81	2.07	637.5	.073
<i>Long Delay Free Recall (LDFR)</i>	12.19	3.11	13.46	2.09	652	.097
<i>Long Delay Cued Recall (LDCR)</i>	12.77	2.85	14.06	1.70	624	.05
<i>Delayed recognition</i>	15.08	1.45	15.84	0.45	609	.04
<i>Semantic clustering¹</i>	2.47	2.02	2.89	2.44	756.5	.49
<i>Serial clustering²</i>	1.2	0.95	-1.5	0.74	702	.23
<i>Consistency index³</i>	65.57	7.03	67.73	7.31	665.5	.125
<i>Primacy recall⁴</i>	28.44	4.02	26.57	3.35	628	.06
<i>Recency recall⁵</i>	26.01	4.92	24.55	3.60	712	.27
<i>Intra-individual indices</i>	MS mean	MS SD	NC mean	NC SD	U	P
<i>Proactive interference List B minus T1</i>	0.27	2.64	0.75	2.83	747.5	.436
<i>Retroactive interference SDFR minus T5</i>	-2.15	2.06	-1.12	1.45	601	.033
<i>Learning T5 minus T1</i>	6.25	2.33	5.53	1.80	677.5	.155
<i>Short-term retrieval (SDCR minus SDFR)</i>	1.08	1.41	0.62	1.1	678.5	.157
<i>Long-term retrieval (LDCR minus LDFR)</i>	0.58	1.09	0.59	0.80	565	.89
<i>Long delay evolution for free recall (LDFR minus SDFR)</i>	0.63	1.75	0.28	0.96	717.5	.29
<i>Long delay evolution for cued recall (LDCR minus SDCR)</i>	0.13	1.14	0.25	0.84	782.5	.648
<i>Recollection (Delayed recognition minus LDFR)</i>	2.88	2.61	2.38	2.00	771.5	.573

Table 3: CVLT classical scores and intra-individual indices for MS patients (MS) and controls (NC): means, standard deviations and Mann-Whitney tests (U). Underlined: executive scores for which the prevalence was calculated.

¹Semantic clustering: Observed semantic clusters according to the expected clusters for the five first trials

²Serial clustering: Observed serial clusters according to the expected clusters for the five first trials

³Consistency index: Percent of correct responses common to two successive immediate trials related to the total of correct responses for the five first trials

⁴Primacy recall: Percent of correct responses for the first four words of the list A related to the total of correct responses for the five first trials

⁵Recency recall: Percent of correct responses for the last four words of the list A related to the total of correct responses for the five first trials

In bold: significant results ($p \leq .05$); In bold and italics: statistical trends.

Individual analysis

While basic research studies tend to use group results to provide useful information about the mean tendency of memory deficits observed in MS patients, clinical practice necessarily involves the consideration of individual cases. For this purpose, we defined confidence intervals as a range of values which is likely to include an unknown parameter, the estimated range being calculated from a given set of a sample data (data from normal controls here).

Individual data were considered for two reasons: firstly, to identify potential multiple memory impairments in each MS patient and secondly, to identify, if present, the subgroup of our interest (one showing a significant improvement of their recall after delay). This last profile may be hidden at the group level by the reverse pattern (storage deficit with a significant worsening of the recall after delay) observed in some other patients.

Confidence intervals

Confidence intervals were measured in the control group to set a "highest" and a "lowest" limit for 11 strategic variables (underlined and defined in the Table 3). The performances of MS patients were then individually compared to these limits (99% confidence interval). Scores below the lower limit of the confidence interval were considered indicative of pathological performance (as for the encoding on the Trial 1), the exceptions being for the retrieval deficit, the serial clustering and the primacy and recency effects, where pathological scores were defined as being above the higher limit of the confidence interval.

Impaired encoding was observed in 50% of MS patients. Retrieval difficulties had a prevalence rate of 31% for short-term retrieval and 48% for long-term retrieval. A pathological sensitivity to proactive interference was demonstrated in 42% of MS patients and in 56% for retroactive interference. Pathological learning and an impaired consistency index were observed in 23% and 40% of MS patients, respectively. Insufficient semantic clustering was shown in 44% of MS patients while 37% showed excessive serial clustering. Finally, higher primacy and recency effects were observed in 44% of MS patients.

For these eleven scores, an impairment of several processes simultaneously was frequently observed in a MS patient. All patients showed at least one impaired score: 17% had only one impaired score,

17% had two or three scores, 27% had four or five scores and 38% had six or more.

Long-term evolution profiles based on confidence intervals

Because of the high prevalence of retrieval impairments in MS (32% and 50%) of MS patients for short-term retrieval and long-term retrieval respectively), we focused on free recalls (where the patient received no external help for the retrieval) when considering evolution after delay. This also maximized ecological validity. As mentioned previously, group analysis revealed no significant difference between controls and patients. However, based on our clinical experience we hypothesized that these mean data could be masking the presence of two abnormal MS subgroups with regard to performance after a long delay (twenty minutes for the CVLT): one subgroup tending to show an increasing loss of information after delay (or storage deficit) and another with a tendency to show an atypical improvement after delay. To test this hypothesis, we considered the frequency distribution of the long-delay evolution of performances for free recall at the individual level for MS patients according to confidence intervals calculated in controls.

We next defined, for analysis purposes, 3 subgroups of patients based on their individual evolution of delayed free recall according to confidence intervals. Patients with a score below the lower limit of the 99% confidence interval in controls (12 patients, 23%) were assigned to the 'worsening' MS subgroup while patients with a score above the higher limit of the confidence interval in controls (25 patients, 48%) constituted the 'improving' MS subgroup. The remaining patients (15 patients, 28%) were assigned to the 'stable' MS subgroup. As improvement in MS patients could have been overestimated due to a ceiling effect in controls (a high free recall after interference reducing the scope for improvement after delay), we verified that the improving MS patient subgroup remained the same, even after comparison with the performances of the weakest controls.

Characteristics of patients with long-term improving and worsening

We then compared the main scores of these three MS subgroups (stable, improving, worsening) with the entire control group and observed no significant differences for the stable MS subgroup ($p > 0.05$). As indicated in Table 4, a significant impairment was found in the improving subgroup for all the free immediate and delayed recalls (T1, T5, 5T, List B, SDFR, and LDFR) as well as delayed recognition in comparison to controls. The improving subgroup also showed a pathological sensitivity to retroactive interference, a deficit in the primacy recall and an impaired learning consistency (consistency index), despite a normal number of learned words (T5 minus T1). For the worsening subgroup, free recall impairment was also shown, but only for T1, total 5T, and LDFR. This pattern of results suggests a progressive normalization of learning in the worsening subgroup throughout the five immediate recalls (normal T5), with thus a higher progression between T1 and T5 (larger learning) as compared to controls and a selective loss of information after delay (LDFR, LDFR minus T5). Pathological scores for delayed recognition and recollection were also observed.

Classical scores and individual indices improving and worsening subgroups	Improving MS subgroup (n=25)		Worsening MS subgroup (n=12)		Comparison between subgroups
	Mean (SD)	Mann-Whitney U vs controls	Mean (SD)	Mann-Whitney U vs controls	
Trial 1 (T1), encoding	7.20 (±2.45)	U=249.5, p=.015	6.75 (2.30)	U=94, p=.01	U=132, NS
Trial 5 (T5)	12.88 (2.20)	U=248, p=.014	13.92 (1.83)	U=168, NS	U=106, NS
Total Recall Trials 1-5 (5T)	54.16 (9.29)	U=205.5, p=.002	55.33 (8.61)	U=111.5, p=.034	U=145, NS
Primacy recall	29.34 (4.26)	U=242, p=.011	26.6 (2.99)	U=191.5, NS	U=90, p=.05
Consistency index	63.75(6.24)	U=259, p=.023	64.58 (6.41)	U=136.5, NS	142.5, NS
Learning T5 minus T1	5.68 (2.44)	U=390.5, NS	7.17 (2.08)	U=104, p=.02	U=93.5, p=.06
List B	7.28 (3.01)	U=241, p=.01	7.92 (2.87)	U=127, NS	U=135, NS
Short Delay Free Recall (SDFR)	9.88 (2.85)	U=147, p<.0001	12.50 (2.81)	U=166.5, NS	U=76, p=.016
Retroactive interference	-3.00 (2.18)	U=192.5, p=.0008	-1.42 (1.44)	U=167, NS	U=87.5, p=.042
Long Delay Free Recall (LDFR)	11.96 (2.67)	U=274, p=.043	10.92 (3.53)	U=107.5, p=.03	U=127, NS
Delayed recognition	14.84 (1.65)	U=275.5, p=.045	14.92 (1.56)	U=116, p=.045	U=145, NS
Recollection	2.88 (2.45)	U=366.5, NS	4.00 (2.22)	U=116, p=.045	U=102, NS

Table 4: Impaired scores either for the improving or for the worsening MS groups in comparison to controls: means, standard deviations and Mann-Whitney tests (U).

Cognitive explanations of the long-term improvements in the improving subgroup

Either of two mechanisms may account for the better performance after delay observed in the improving subgroup. The first explanation would be that such a pattern of performance is a result of the cueing introduced before the long-term recall. This factor would be reflected in a change in long-term semantic clustering but no significant difference was shown between the improving MS subgroup and controls for the percentage of semantic clustering in list B (U=394.5, NS), the SDFR (U=293, NS), the LDFR (U=314.5, NS), or the evolution of the semantic organization between the SDFR and the LDFR (U=355, NS). The same results were obtained for the stable and

the improving MS subgroups. Furthermore, a significant correlation between semantic clustering before and after the explicit introduction of categories ($R=0.816$, $p<0.0001$) was demonstrated in the improving MS subgroup. When we considered individual scores, we observed that, in 84% of patients from this MS subgroup, the superior performances in LDFR in comparison with SDFR could not be explained by semantic improvement.

A second explanation could be based on the slowness occurring during the processing of the first trials. According to this hypothesis, the sensitivity to retroactive interference and the primacy recall of this improving MS subgroup might be higher when compared with controls. Indeed, only this MS subgroup showed a significant pathological sensitivity to retroactive interference (improving: $U=192.5$, $p<0.0008$; stable: $U=238.5$, NS and worsening: $U=167$, NS) and a very strong primacy effect (improving: $U=242$, $p=0.011$; stable: $U=193.5$, NS and worsening: $U=191.5$, NS). For these two indices, significant differences were shown between the improving and the worsening groups (Table 4). Moreover, as predicted, significant correlations were obtained only for the improving subgroup between the percentage of delayed improvement and processing speed (Symbol Digit Modalities Test; SDMT, $R=-0.43$, $p=0.034$), primacy recall ($R=0.53$, $p=0.009$) and retroactive interference ($R=-0.52$, $p=0.01$). The same results were obtained after Bonferroni correction was applied and were not shown for the two other MS subgroups (worsening and stable).

Discussion

The objective of the present study was to apply a cognitive approach to the assessment of memory performance in MS patients based on the many scores derivable from the CVLT. The originality of our work was to examine the individual performance of these patients, after carrying out classical analyses at a group level. At the group level, most classical scores were clearly reduced in MS patients, as compared with controls (except T5, SDCR, LDFR and executive scores), suggesting extensive memory dysfunctions in the MS population. However, for all these scores, data reported in the literature are controversial. Discrepancies between studies cannot be explained in terms of sample sizes, since conflicting results have been reported both in relation to small ($n<30$ MS patients [28]; Randolph et al., 2005 [36] for examples) and large study samples ($n>200$, [8,37]). For similar disease durations (1.5 years), differences in the EDSS score may influence performances, but only when disability increases (no significant difference below and above 1.5 [25]; selective deficit for 4.7 group versus 2.8, [26]). We suggest that an alternative explanation for these discrepancies may be a large variability in the memory profiles in MS patients, probably due to the variability of lesion topography. Such variability suggests a need for individual memory assessment in the interest of improved clinical care.

The present analysis of individual data revealed both executive and storage impairments in MS (100% of MS patients presented with at least one strategic dysfunction and 25% of them a storage dysfunction). In previous group studies, executive memory difficulties in MS have been widely reported [8,26-28] and have generally been described as encoding impairments [8,23]. Some authors are operationalized this deficit as a pathological score for both cued recalls and delayed recognition [28,26], although a storage deficit could also explain this long-term profile. For others, encoding refers either to the first recall T1 [21,38-41] which corresponds to the change of information from sensory input into a form that the memory system

can store, or to the evolution throughout the first five trials (learning or acquisition), which corresponds to the change resulting from practice [9,16,27, 42-46]. Our individual results point to the existence of both these latter deficits, with encoding deficits being three times more common than learning deficits (58% and 19% of MS patients respectively). Besides the rate of recalls, the implied processes also appeared to differ with abnormal consistency between trials, pathological sensitivity to proactive and retroactive interferences, larger primacy and recency effects, reduced semantic clustering and excessive serial clustering. For the clinical case, the high prevalence of comorbidities (at least six impaired processes in 38% of our MS patients) underlined the requirement of intra-individual indices to identify the greatest number of disturbed processes.

A retrieval deficit for short and long-term recalls was revealed in a high proportion of patients (one-third and one half of MS patients respectively). To our knowledge, retrieval abilities, operationalized as the difference between free and cued recalls, have only rarely been reported in association with the CVLT in MS [27]. In the past, most authors compared delayed recall and recognition. However, the latter also involves familiarity mechanisms to access facilitation to stored information. We believe that identification of retrieval difficulties, as presently defined, is clinically relevant since once acknowledged, efficient rehabilitation programs may consequently be proposed to relevant patients [1,2,5].

Storage impairment, defined as a loss of information after delay, has rarely been studied with the CVLT. Here, we have been able to show a storage impairment using supplementary scores to classical CVLT scores. From a clinical point of view, storage deficits are important to identify because mnemonics training usually fails to provide any improvement and it seems preferable to train patients with external memos (like diary, time switch, layout of environment, etc). Our work suggests that a more extensive range of CVLT scores should be considered in MS assessment, in addition to the classical raw scores typically reported in experimental studies.

The most widely agreed-upon cognitive symptoms of MS are fatigue and slowing. In this study, we found normal sensitivity to proactive interference, suggesting no pathological effect of fatigue on the learning of the second list due to the learning of the first list. On the contrary, impaired sensitivity to retroactive interference was revealed. This dissociation between interference effects is in agreement with previous studies [7,8] with larger samples, 83 and 351 patients respectively). A comparison between the beginning and the interferent material is usually proposed as the explanatory mechanism of the retroactive effect [47-49]. This effect has been reported for short-term, long-term and implicit memories [47,50-53]. Impairment of retroactive sensitivity is usually shown on long-term retrieval [47,54-56]. However, the present study suggests a different memory pattern in MS. Despite an excessive sensitivity to retroactive interference in our patients, no effect on long-term performance was shown, as the evolution after delay for free and cued recalls was similar in MS and controls. This unexpected result favours the idea that a distinct mechanism could be present in some MS patients.

In the improving MS subgroup, we observed an excessive primacy recall effect and a pathological sensitivity to retroactive interference. We also found a significant correlation between the delayed improvement and processing speed, measured with the SDMT, the retroactive interference and the primacy recall only in this MS subgroup. Interactions between processing speed and verbal learning have been frequently reported in MS, these patients needing more

trials to learn the same amount of information as controls [42-46,57] and the spaced learning trials being a successful method in MS memory rehabilitation [3,32,46]. Here, we can hypothesize that a slower processing speed may explain the memory profile of the improving subgroup. Short-term memory is a limited capacity system. These patients would correctly process the beginning of the list (primacy recall). However, as a result of their slowness, their working memory would be more rapidly filled, preventing the processing of the following items. If learning of the first list is disturbed by slowing, we might also expect that the introduction of a second list will have a stronger interference effect in the improving subgroup in comparison with the other subgroups. Their interference sensitivity may be increased by both the non-stabilization of their memory trace for the first list and the addition of new items (difficult to learn in a single trial according to their short-term impairment). If these hypotheses account correctly for the situation, the improving subgroup may be helped by spaced learning, as previously shown in MS [3,32,46]. The present study would provide a way to select patients likely to benefit from this temporal rehabilitation based on their performances in a classical clinical test (the CVLT).

Taken together, our results confirm that the MS group is not a homogenous one, and can be divided into distinct subgroups with differing levels of memory impairment. Thus, simply comparing the CVLT measures between a healthy control group and a single MS group could be problematic, and lead to conclusions of the absence of differences, when comparison with appropriate subgroups would reveal relevant differences. In the future, it will be important to compare these memory profiles within the different MS phenotypes (primary progressive, secondary progressive and relapsing-remitting). In the present work, we observed the presence of each of the 3 long-term evolution subgroups (stable, worsening and improving) in all the main MS phenotypes, but our sample was too small to compare the incidence of the subgroups, across them.

In conclusion, this study underlines the high prevalence of memory comorbidities in MS when individual performances are considered. Regarding performance after delay, our results show that, in addition to normal performance and storage impairment, MS patients may present an unexpected pattern of spontaneous improvement after delay. These results should be corroborated with a follow up study using a larger sample that would also allow assessment of the cause of this unusual improvement. We suggest that cognitive slowness is a likely explanation. Such an explanation would also account for the excessive primacy effect and pathological sensitivity to retroactive interference observed in this MS subgroup. When a cognitive rehabilitation is planned on MS patients, it will be crucial to identify such memory profiles, as proposed strategies should depend on the mechanism of impairment. If, as suggested by the present data, some short-term deficits are linked to slowness, a simple adaptation of the presentation rate could help patients in daily life.

Conflict of Interest

The information in this manuscript and the manuscript itself has never been published either electronically or in print and the authors have no conflicts of interest. This research received no specific grant from any funding agency, commercial or not-for-profit sectors.

References

1. Chiaravalloti ND, Deluca J (2002) Self-generation as a means of maximizing learning in multiple sclerosis: an application of the generation effect. *Arch Phys Med Rehabil* 83: 1070-1079.
2. O'Brien AR, Chiaravalloti N, Goverover Y, Deluca J (2008) Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 89: 761-769.
3. Goverover Y, Basso M, Wood H, Chiaravalloti N, DeLuca J (2011) Examining the benefits of combining two learning strategies on recall of functional information in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 17: 1488-1497.
4. das Nair R, Ferguson H, Stark DL, Lincoln NB (2012) Memory Rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD008754.
5. Ernst A, Blanc F, Voltzenlogel V, de Seze J, Chauvin B, et al. (2013) Autobiographical memory in multiple sclerosis patients: assessment and cognitive facilitation. *Neuropsychol Rehabil* 23: 161-181.
6. Stuijbergen AK, Becker H, Percz F, Morison J, Kullberg V, et al. (2012) A randomized controlled trial of a cognitive rehabilitation intervention for persons with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 26: 882-893.
7. Griffiths SY, Yamamoto A, Boudreau VG, Ross LK, Kozora E, et al. (2005) Memory interference in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 11: 737-746.
8. Stegen S, Stepanov I, Cookfair D, Schwartz E, Hojnacki D, et al. (2010) Validity of the California Verbal Learning Test-II in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 24: 189-202.
9. Lafosse JM, Mitchell SM, Corboy JR, Filley CM (2013) The nature of verbal memory impairment in multiple sclerosis: a list-learning and meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc* 19: 995-1008.
10. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA (1987) California Verbal Learning Test - Adult version, The Psychological Corporation, San Antonio.
11. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA (2000) California Verbal Learning Test-Second Edition: Adult version manual, The Psychological Corporation, San Antonio.
12. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, et al. (2002) Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol* 16: 381-397.
13. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, et al. (2006) Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc* 12: 549-558.
14. Vakil E, Blachstein H (1993) Rey Auditory-Verbal Learning Test: structure analysis. *J Clin Psychol* 49: 883-890.
15. Vanderploeg RD, Donnell AJ, Belanger HG, Curtiss G (2014) Consolidation deficits in traumatic brain injury: the core and residual verbal memory defect. *J Clin Exp Neuropsychol* 36: 58-73.
16. DeLuca J, Chiaravalloti ND (2004) Memory and learning in adults (in Comprehensive handbook of psychological assessment). John Wiley & Sons, New Jersey.
17. Cowan N (2008) What are the differences between long-term, short-term, and working memory? *Prog Brain Res* 169: 323-338.
18. Grober E, Buschke H (1987) Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Psychology* 3: 13-36.
19. Schmidt M (1996) Rey Auditory Verbal Learning Test: A Handbook (RAVLT). Western Psychological Services, Los Angeles.
20. Wechsler D (2009) Wechsler Memory Scale - Fourth Edition (WMS-IV). Manual. Pearson Assessment, San Antonio.
21. Diamond BJ, DeLuca J, Johnson SK, Kelley SM (1997) Verbal learning in amnesic anterior communicating artery aneurysm patients and in patients with multiple sclerosis. *Appl Neuropsychol* 4: 89-98.
22. Olivares T, Nieto A, Sánchez MP, Wollmann T, Hernández MA, et al. (2005) Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 11: 191-197.

23. Panou T, Simos P, Mastorodemos V, Fassarakis C, Plaitakis A (2009) Variables affecting memory deficits in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Internet Journal of Neurology* 11.
24. Sartori E, Belliard S, Chevrier C, Trebon P, Chaperon J, et al. (2006) [From psychometry to neuropsychological disability in multiple sclerosis: a new brief French cognitive screening battery and cognitive risk factors]. *Rev Neurol (Paris)* 162: 603-615.
25. Tinnefeld M, Treitz FH, Haase CG, Wilhelm H, Daum I, et al. (2005) Attention and memory dysfunctions in mild multiple sclerosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255: 319-326.
26. Defer GL, Daniel F, Marié RM (2006) [Study of episodic memory in multiple sclerosis using the California Verbal Learning Test: the data favour altered encoding]. *Rev Neurol (Paris)* 162: 852-857.
27. Fink F, Eling P, Rischkau E, Beycr N, Tomandl B, et al. (2010) The association between California Verbal Learning Test performance and fibre impairment in multiple sclerosis: evidence from diffusion tensor imaging. *Mult Scler* 16: 332-341.
28. Marié RM, Defer GL (2001) [Memory and executive functions in multiple sclerosis: preliminary findings with a cognitive battery]. *Rev Neurol (Paris)* 157: 402-408.
29. Scarrabelotti M, Carroll M (1998) Awareness of remembering achieved through automatic and conscious processes in multiple sclerosis. *Brain Cogn* 38: 183-201.
30. Scarrabelotti M, Carroll M (1999) Memory dissociation and metamemory in multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 37: 1335-1350.
31. Kiy G, Lehmann P, Hahn HK, Eling P, Kastrup A, et al. (2011) Decreased hippocampal volume, indirectly measured, is associated with depressive symptoms and consolidation deficits in multiple sclerosis. *Mult Scler* 17: 1088-1097.
32. Goverover Y, Hillary FG, Chiaravalloti N, Arango-Lasprilla JC, DeLuca J (2009) A functional application of the spacing effect to improve learning and memory in persons with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 31: 513-522.
33. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, et al. (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50: 121-127.
34. Poitrenaud J, Deweer B, Kalafat M, Van der Linden M (2008) Adaptation en langue française du California Verbal Learning Test. *Manuel. Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée, Paris.*
35. Leech NL, Barrett KC, Morgan GA (2008) *SPSS for Intermediate Statistics: Use and Interpretation.* Psychology Press, New York.
36. Randolph JJ, Wishart HA, Saykin AJ, McDonald BC, Schuschu KR, et al. (2005) FLAIR lesion volume in multiple sclerosis: relation to processing speed and verbal memory. *J Int Neuropsychol Soc* 11: 205-209.
37. Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR (2005) The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 11: 469-476.
38. Godoy JF, Perez M, Sanchez-Barrera MB, Muela JA, Mari-Beffa P, et al. (1996) Recency effect in multiple sclerosis. *Appl Neuropsychol* 3: 93-96.
39. Faglioni P, Bertolani L, Botti C, Merelli E (2000) Verbal learning strategies in patients with multiple sclerosis. *Cortex* 36: 243-263.
40. Diamond BJ, Johnson SK, Kaufman M, Graves L (2008) Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 23: 189-199.
41. Fuso SF, Callegaro D, Pompéia S, Bueno OF (2010) Working memory impairment in multiple sclerosis relapsing-remitting patients with episodic memory deficits. *Arq Neuropsiquiatr* 68: 205-211.
42. DeLuca J, Barbieri-Berger S, Johnson SK (1994) The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *J Clin Exp Neuropsychol* 16: 183-189.
43. DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ, Christodoulou C, Engel RA (1998) Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 20: 376-390.
44. Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, Diamond BJ (2001) A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 14: 32-44.
45. Chiaravalloti ND, Demarce H, Gaudino EA, DeLuca J (2003) Can the repetition effect maximize learning in multiple sclerosis? *Clin Rehabil* 17: 58-68.
46. Chiaravalloti ND, Stojanovic-Radic J, DeLuca J (2013) The role of speed versus working memory in predicting learning new information in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 35: 180-191.
47. Dewar M, Della Sala S, Beschin N, Cowan N (2010) Profound retroactive interference in anterograde amnesia: What interferes? *Neuropsychology* 24: 357-367.
48. Levy-Gigi E, Vakil E (2012) The dual effect of context on memory of related and unrelated themes: discrimination at encoding and cue at retrieval. *Memory* 20: 728-741.
49. White KG (2012) Dissociation of short-term forgetting from the passage of time. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 38: 255-259.
50. Eakin DK, Smith R (2012) Retroactive interference effects in implicit memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 38: 1419-1424.
51. Hanseeuw BJ, Scron X, Ivanoiu A (2012) Increased sensitivity to proactive and retroactive interference in amnesic mild cognitive impairment: new insights. *Brain Cogn* 80: 104-110.
52. Melcher D, Murphy B (2011) The role of semantic interference in limiting memory for the details of visual scenes. *Front Psychol* 2: 262.
53. Scott BH, Mishkin M, Yin P (2012) Monkeys have a limited form of short-term memory in audition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109: 12237-12241.
54. Abel M, Bäuml KH (2014) Sleep can reduce proactive interference. *Memory* 22: 332-339.
55. Debarnot U, Castellani E, Guillot A, Giannotti V, Dimarco M, et al. (2012) Declarative interference affects off-line processing of motor imagery learning during both sleep and wakefulness. *Neurobiol Learn Mem* 98: 361-367.
56. Engelmann M (2009) Competition between two memory traces for long-term recognition memory. *Neurobiol Learn Mem* 91: 58-65.
57. Demarce HA, Gaudino EA, DeLuca J, Ricker JH (2000) Learning impairment is associated with recall ability in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 22: 865-873.

ARTICLE 4: Improved learning with short supplementary delays in a subgroup of relapsing- remitting patients with multiple sclerosis

Ehrlé, N., Saenz, A., Omigie, D., Tourbah, A., Chaunu M.P. & Bakchine S.

(article en préparation pour une soumission dans *Multiple Sclerosis Journal*)

Abstract

Background. Slowing and episodic memory impairments are two cognitive characteristics of multiple sclerosis (MS). Several studies reported links between them.

Objective. We tested the hypothesis that 20 second supplementary delays inserted between trials of the California Verbal Learning Test (CVLT) may improve learning and short-delay free recall in some patients with MS, showing a significant improvement of their delayed recall in comparison with the short-term recall with the original procedure of the CVLT.

Methods. 60 patients with relapsing-remitting MS (RRMS) and 80 healthy controls were included. A subgroup of RRMS was identified according to a significant improvement between their short-term and long-term free recalls in comparison with controls. We created an alternate version of the French CVLT to compare the performances of all participants according to a Latin square design (CVLT1/CVLT2; with/without supplementary delays). We hypothesized that only the improving RRMS subgroup would benefit from the supplementary delays.

Results. A significant benefit of the supplementary delays was shown only in the improving RRMS subgroup. This benefit was correlated with their processing speed and their spontaneous improvement after delay in the condition without supplementary delays.

Conclusion. These results support the hypothesis that short supplementary delays during learning may simply improve memory performances.

Introduction

Episodic memory impairment is widely recognised as a main cognitive feature in patients with multiple sclerosis (MS) (Kessler et al., 1992; Deluca et al., 1994; Thornton & Raz, 1997; Demaree et al., 2000; Zakzanis, 2000; Griffiths et al., 2005; Tinnefeld et al., 2005; Stegen et al., 2010; Lafosse et al., 2013; Saenz et al., 2014). Neuropsychological batteries developed for MS, such as the Brief Repeatable Battery for Neuropsychological examination (BRB-N; Rao, 1991a), the Neuropsychological Screening Battery for MS (NPSBMS; Rao et al., 1991b) or the Minimal Assessment of Cognitive Function In MS (MACFIMS; Benedict et al., 2006) systematically screen for deficits in episodic memory. Cognitive slowing is another consensual marker of cognitive impairment in this population. It is usually assessed by tests such as the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), a task of mental digits successive additions (Rao et al., 1991b; DeLuca, et al. 1993; 1994; Snyder et al., 2001; Auperle et al., 2002; Dujardin et al., 2004; Huijbregts et al., 2004; Achiron et al., 2005; Deloire et al., 2005; Balzano, et al., 2006; Benedict et al., 2006; Santiago et al., 2007), Symbol Digit Modalities Test, a task of written associations between digits and symbols taken from the Wechsler Intelligence scale (SDMT; Smith, 1982; Dujardin et al., 2004; DeLoire et al., 2005; Benedict et al., 2006; 2008; Bensa et al., 2006; Einarsson et al., 2006), Stroop test, an executive task assessing sensitivity to interference (Rao et al., 1991b; Foong et al., 1997; Pujol et al., 2001; Vitkovitch et al., 2002; Denney et al., 2005; Santiago et al., 2007; MacNiven et al., 2008; Bodling et al., 2012) and reaction times (Rao et al., 1991b; Denney et al., 2005; Bergendal et al., 2007; Reicker et al., 2007; Covey et al., 2011; Bodling et al., 2012).

During the last two decades, three sets of evidence suggested that processing speed might be involved in episodic memory disturbances in MS. A first series of arguments is based on significant correlations between processing speed and episodic memory measures (Beatty et al., 1988; Litvan et al., 1988; Rao et al., 1989; DeLuca et al., 1994; Thornton & Raz, 1997; Gaudino

et al., 2001; DeLuca et al., 2004; Chiaravalloti et al., 2002; 2003; 2013; Brissart et al., 2012; Müller et al., 2012). It has been shown that from studies using PASAT that the processing speed component seems more related to episodic memory than to working memory performances (Chiaravalloti et al., 2013). The second series of data comes from studies showing that increasing the number of trials during learning will improve (or disseminate deficits) subsequent recall scores (i.e. delayed free recall and recognition) (DeLuca et al., 1994; DeLuca et al., 1998; Demaree et al., 2000; Gaudino et al., 2001; Chiaravalloti et al., 2003; 2009; 2013). The third set of data was provided by studies which manipulated the temporal characteristics of stimuli during initial recalls. A beneficial effect of spaced testing was shown on learning and retrieval (Goverover et al., 2009; Sumowski et al., 2010, respectively). However, in this last study, patients were free to process the stimuli during the supplementary delays, raising doubt about a possible confounding effect between temporal advantages and a better encoding. To limit this bias (mainly the repetition of words), Goreover and colleagues (2009) imposed interfering cognitive tasks during the intervals. Slowing down the presentation rate of stories seemed also an efficient way to improve short-term and long-term recalls (Arnett, 2004). Based on all these evidence, it might be suggested that allocating more time during the learning to patients with MS seems sufficient by itself to improve their recall abilities.

We previously reported a distinctive memory profile in a subgroup of patients with MS (Saenz et al., 2014), in which we observed an excessive spontaneous improvement of their delayed free recall performances in comparison to immediate free recall. These results were obtained with the California Verbal Learning Test (CVLT) consisting of five free-recall trials of a word list (16 words from List A) presented orally followed by a single free-recall of a second and new word list (16 words from list B). This interference trial was followed by two short-delay recalls (i.e. free and cued recalls by the category names), two long-delay recalls assessed after 20-

minute delay (i.e. free and cued recall) and a recognition trial of the first list. We suggested that this unusual increase of performances between the short- and the long-delay free recall might result from the slowing speed of processing that disrupted the initial learning (as attested by the five free-recall scores). This assumption was based on an excessive primacy recall effect associated with an abnormal sensitivity to retroactive interference. Further supports for this hypothesis was found in a correlation between the delayed improvement and the speed of processing (measured with the SDMT), the retroactive interference and primacy effect obtained in this subgroup of patients with MS. We hypothesized that these patients would efficiently encode the beginning of the list (primacy effect) but, as a result of their slowness and of their working memory difficulties, they would fail to process the following items. The slowing would thus be associated to a higher primacy effect. We also predicted that the reduced speed of processing would impact their sensitivity to retroactive interference. Given that the patient needs more time to process a second list, they will not present the usual sensitivity to interferences. Based on these hypothesis, we can suggest that the introduction of supplementary delays between the learning trials would : 1) improve learning abilities across the five initial recalls, 2) reduce the primacy effect, 3) improve the sensitivity to retroactive interference.

For this purpose, we compared memory abilities in two groups of patients with MS using a crossover design. One group started with the original version of the CVLT before to be tested with a modified version two months later. This later version was composed of new word lists (previously validated) involved supplementary delays between each learning trials, during which patients were involved in a selective attention test (Ruff 2 et 7; Ruff et al., 1992). The other group started with the modified version of the CVLT before to be tested with the original version. For this reason, we created a parallel version of the CVLT to compare intra-individually the performances with the two versions. Based on our previous study (Saenz et al., 2014), we first hypothesized that a proportion of patients with MS would show a significant

improvement in the delayed free recall in the original procedure (without supplementary delays, ‘improving’ MS group) whereas the other patients will not display such an improvement (‘no improving’ MS group). If verified, we also predict that this evolution after delay will be a) negatively correlated with processing speed and with the sensitivity to retroactive interference (the second list adding confusion in the on-line processing of words), and b) positively correlated with the primacy effect (patients being unable to process the subsequent words in the list due to a limited temporal capacity). After having identified this subgroup, we intended to assess our main hypothesis in a second part of this study. We therefore made the prediction that the learning and the short-delay free recall of the ‘improving’ MS group would be increased with supplementary delays between learning trials as compared to the usual procedure of the CVLT. Such improved learning and short-delay free recalls will not be observed in the ‘non improving’ MS group).

To assess the effect of slowing in healthy participants, we carried out another study with a similar design to compare performances in CVLT obtained by healthy aged and young controls.

Participants

We studied the CVLT performances of 60 patients meeting diagnostic criteria for clinically definite relapsing-remitting MS (RRMS, Polman et al., 2011). Data included in this study were obtained in compliance with the Helsinki Declaration. The exclusion criteria were the presence of (1) cognitive impairments related to another neurological illness (prior head injury, stroke, brain tumor, etc), (2) a known psychiatric disorder, ongoing depression or a neurotic disease, (3) a history of drug or alcohol dependence, (4) a relapse exacerbation of symptoms over 3 months at the time of testing and during the present study, (5) a corticosteroid infusion within 4 weeks prior to evaluation, and (6) an auditory or visual impairment that could interfere with

cognitive assessment. A group of 80 healthy controls volunteering for neuropsychological evaluation was also tested (Table 1).

Demographic and main disease characteristics	RRMS (n=60)	Controls (n=80)	Statistical test
Males/females ratio	15/45 (25/75%)	36/44 (45/55%)	Chi2=5.9, p=.02
Age (years)	39.2±10.4	38.1±11.8	Mann Whitney U=2552, p>.05
Education (years)	12.3±2.8	13.1±2.5	Mann Whitney U=2813.5, p>.05
Expanded Disability Status Scale (EDSS)	3.2±1.6 Layout: 1-7; median: 3		
Mean duration since diagnosis	10.7±5.8 Layout: 2-27; median: 10		

Table 1: Demographic and main disease characteristics in MS and control groups.

Methods

Material. As this study implies two testing sessions and as episodic memory impairments are polymorphous in MS, we choose to compare intra-individually the conditions without (D-) and with supplementary delays (D+). For this purpose, we created an alternate form of the CVLT, complying with the same criteria than the original French published version (Poitrenaud et al., 2007). Among these, we controlled the difficulty level of items in accordance with typicality and frequency of words, and we reproduced the structure of content.

For each version, the two lists (initial and interferent, A and B) were auditory recorded for a control of words presentation rate (one word every two seconds). For the condition with supplementary delays, we added a 20 seconds interval after immediate recalls and after the interferent list recall (Graph 1). To prevent mental rehearsal of the list during these delays, the subjects were requested to complete the Ruff 2 and 7 selective attention test (Ruff et al., 1992). The subject had to detect and mark through all occurrences of the two targets digits, ‘2’ and ‘7’,

embedded among other numbers or among letters. The processing speed was assessed with the SDMT (Symbol Digit Modalities Test; Smith, 1982).

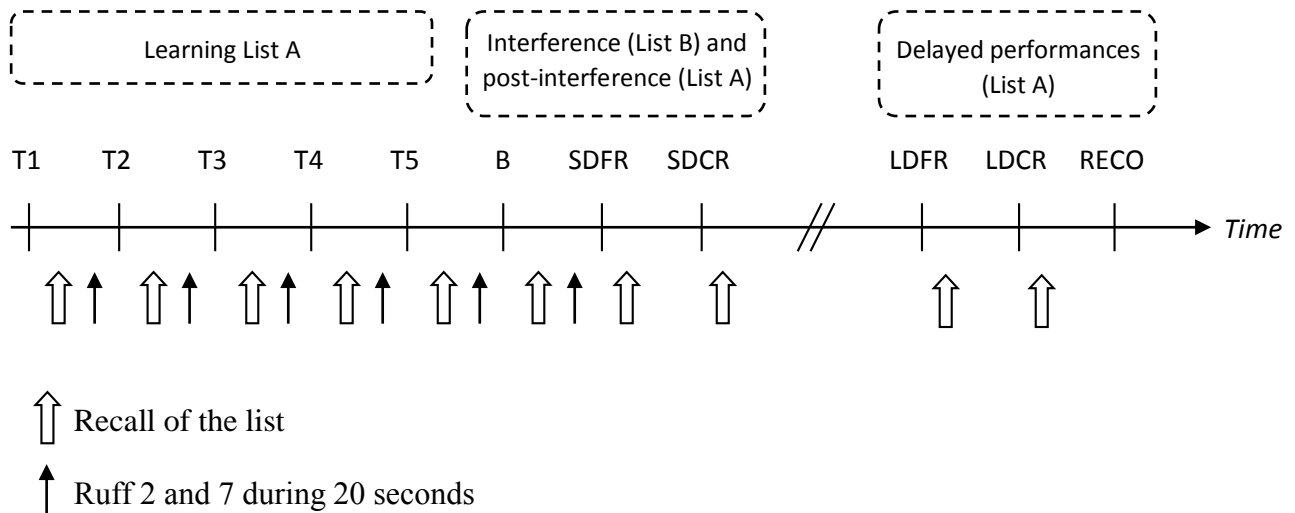


Figure 1. Proceedings of the D+ condition (with the supplementary delays).

Procedure. The subjects completed both the CVLT1 and CVLT2, with and without supplementary delays (D+/D-), in a counterbalanced order according to a Latin square design. To minimize interference and test-retest effects, we inserted a two months delay between the two CVLT sessions. The processing speed measures were obtained only in patients with RRMS during the first session. The examiner checked carefully that all participants were correctly engaged in the completing of the Ruff 2 and 7, in order to prevent subvocal repetition.

Results

As most of our data did not meet the assumption of normality (normality of distribution, homogeneity of variances), simple comparisons were tested with non-parametric tests (Mann-Whitney and Wilcoxon), and regressions were assessed using the Spearman Rho. When relevant, a Bonferroni correction was applied to protect against multiple comparisons bias. Statistical analyses were performed using StatView for Windows (SAS Institute Inc. Copyright©1992-1998, Version 5.0) and statistical significance was set at a significance level

of 0.05. Correlations were considered with the same criteria and for Rho values $R > .50$. For the CVLT performances, we considered classical raw scores and calculated indices as well, based on scores between retrieval conditions.

Effects of demographic and experimental factors in control group

The effects of demographic factors (gender, age, educational level) and of the three main experimental factors (list, delay, retest) were tested in the control group alone (data not reported here). Males and females obtained similar performances for each raw score of the CVLT (Mann-Whitney, NS). For age, no significant difference was found between the younger ($n=44$; 20-39 years) and the older groups ($n=36$; 40-59 years) whatever the raw score (Mann-Whitney, NS). In agreement, no significant correlations were shown between age and these raw scores (Rho, NS). For educational level, no significant difference was found between groups based on length of education (38 patients had a level below or equal graduation from high school, and 42 were over; Mann-Whitney, NS), nor correlations between the educational level and raw scores (Rho, NS).

Regarding the effect of experimental factors, similar performances were obtained for the original version (CVLT1) and the parallel version (CVLT2) for each raw scores (Wilcoxon, NS). No significant effect of delays was observed (without/with supplementary delays) whatever the raw score considered (Wilcoxon, NS). A significant effect of retest (graph 2), with better performances for retest according to test, was shown for the short-delay free recall (test: 13.7 ± 2.1 words; retest: 14.1 ± 1.95 words; $Z = -2.317$, $p = .02$), the short-delay cued recall (test: 14.2 ± 1.88 words; retest: 14.6 ± 1.7 words; $Z = -2.336$, $p = .02$) and the long-delay free recall (test: 14.1 ± 1.9 words; retest: 14.6 ± 1.9 words; $Z = -2.617$, $p = .01$). Although we gave priority to non-parametric tests, ANOVAs were exceptionally applied to look for interactions between the three experimental factors but no significant effect appeared.

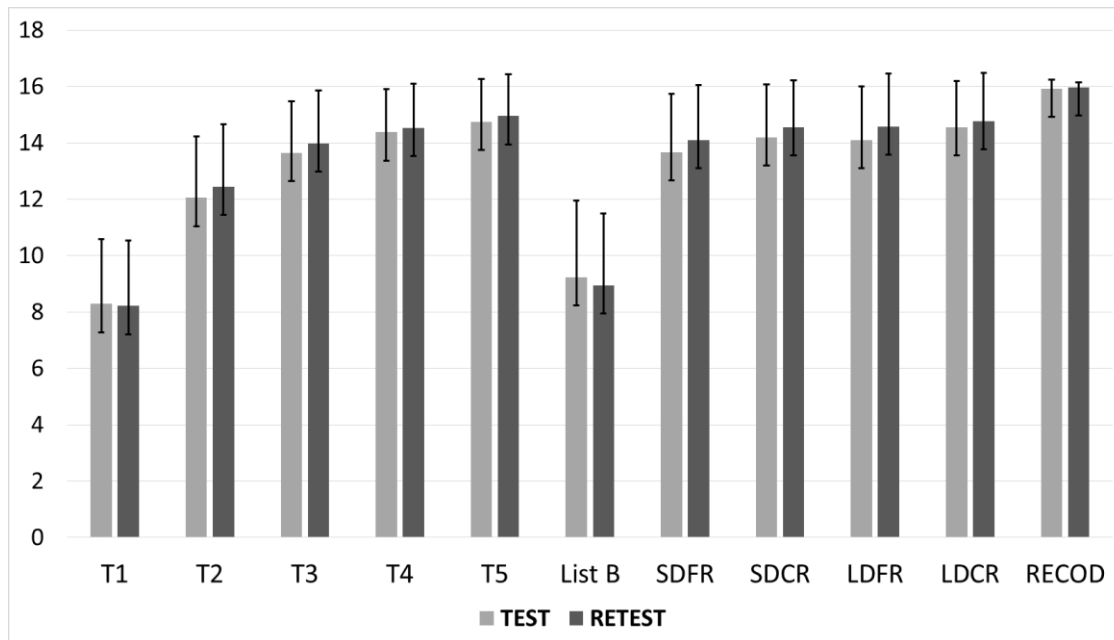


Figure 2. Controls' raw scores for the CVLT in test and retest conditions (means and standard deviations).

Control group and RRMS patients

For demographical variables (Table 1), no significant difference was shown between groups for age and educational level. Only the distribution of gender was significantly distinct in the two groups.

Group differences based on CVLT raw scores (data not reported here) were all significant, with lower performances for RRMS in comparison with controls ($p < .05$), except for the Trial 1 and the delayed recognition. Patients with RRMS were slowed down according to norms (standard note SDMT: $8.1/19 \pm 3.7 = 25^{\text{th}}$ percentile).

Identification of a RRMS subgroup showing a significant spontaneous improvement of long-delay free recall in comparison with short-delay free recall

To identify a subgroup of patients with RRMS showing a spontaneous improvement of their free recall in the condition without supplementary delays (D-), we measured confidence

intervals in the control group based on the evolution of their free recalls between the short-delay and the long-delay. We focused on free recalls (where the patient received no external help for the retrieval) to maximize ecological validity. We set a 'highest' and a 'lowest' limit for this evolution according to a 99% confidence interval in controls. 52% of patients with RRMS (31/60) were assigned to the 'improving' subgroup, based on a significant improvement according to the evolution of controls. The 'non improving' patients, 48% (29/60) included a 'worsening' subgroup (17% of MS patients, 10/60 with a significant loss of information according to the evolution of controls) and a 'stable' subgroup (32 %, 19/60, with an evolution similar to controls).

No significant difference was demonstrated for age, educational level, distribution of gender, disease duration and EDSS (data not reported) between the 'improving' subgroup and each RRMS subgroups ('worsening' and 'stable' subgroups), considered respectively or together ('non improving' RRMS subgroup).

In the 'improving' RRMS subgroup, half of the patients show the delayed improvement by completing the procedure in the D-/D+ order (16 patients) and half in the D+/D- order (15 patients).

As in our previous study, we looked for correlations between spontaneous improvement of the free recall in the condition D- and three variables of interest: processing speed (measured with the SDMT), retroactive interference sensitivity (percentage of difference between T5 and SDFR) and primacy effect measured for the five first trials (number of items at the beginning of the list). For processing speed, we found a significant but low correlation with SDMT ($Rho = -.453$, $p = .01$). For the primacy effect, a statistical link was shown based on the total T2 to T5 ($Rho = -.495$, $p = .007$). However, this correlation was no more significant when the score was corrected according to the number of recalled words (% of total T2 to T5: $Rho = .204$, NS). The correlation with retroactive interference was high and significant ($Rho = -.83$, $p < .0001$).

As improvement in patients with RRMS could have been overestimated due to a ceiling effect in controls (a high free recall after interference reducing the scope for improvement after delay), we verified that the gain magnitude remained significantly larger in ‘improving’ patients in comparison with the ‘improving’ controls, even after comparison with the performances of the weakest controls (short-delay free-recall <14).

We next compared the magnitude of the improvement between the short-delay and the long-delay free-recall only in patients (n=31/60) and control participants (n=28/80) which show an improvement after delay in the D- condition. The gain was higher in the ‘improving’ RRMS subgroup than in the ‘improving’ control subgroup, in the D- condition (D-: ‘improving’ controls: +10.2±4.6%; ‘improving’ RRMS: +18.5±13.7%; U= 604; p=.01). No significant difference appeared between these two groups for this variable in the D+ condition (D+: ‘improving’ controls: +5.03±7.7%; ‘improving’ RRMS: +3.7±13.3%; U= 457; NS).

Differences between the ‘improving’ RRMS subgroup and the ‘non improving’ RRMS subgroup

	Controls (1)		Non improving RRMS (2)		Improving RRMS (3)		M.W. (1) vs (2)	M.W. (1) vs (3)	M.W. (2) vs (3)	Wilcoxon D-/D+ (2)	Wilcoxon D-/D+ (3)
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD					
Learning											
D- T2	12.03	2.32	11.76	2.31	9.71	2.62	1084.5 NS	653 .0001	245.5 .004		
D+ T2	12.46	2.06	11.79	2.55	10.81	2.39	971 NS	753.5 .001	364.5 NS	Z=-.06 NS	Z=-2.26 .02
D- T3	13.86	1.70	13.03	2.20	11.39	2.42	915 NS	525.5 <.0001	282.5 .01		
D+ T3	13.80	1.93	13.55	1.76	12.23	2.38	1037 NS	759.5 .002	312 .04	Z=-1.25 NS	Z=-1.65 .09
D- T4	14.31	1.58	13.69	2.22	12.16	2.16	1006.5 NS	505 <.0001	273.5 .009		
D+ T4	14.64	1.54	14.21	1.95	13.23	2.28	1063 NS	792.5 .003	334 NS	Z=-1.31 NS	Z=-2.38 .02
D- T5	14.90	1.37	14.62	1.50	12.94	2.32	1024 NS	565.5 <.0001	240 .002		
D+ T5	14.80	1.63	14.55	1.62	13.90	2.06	1032.5 NS	915 .03	373.5 NS	Z=-.24 NS	Z=-2.4 .02
D- Total T2 to T5	55.10	5.89	53.10	7.53	46.19	8.58	997.5 NS	480.5 <.0001	248.5 .003		
D+ Total T2 to T5	55.70	6.09	54.10	6.90	50.16	8.40	1007 NS	742.5 .001	339.5 NS	Z=-2.26 NS	Z=-2.52 .01
D- %T2 minus T1	51.92	40.41	59.67	38.13	44.09	34.91	948.5 NS	1107 NS	335 NS		
D+ %T2 minus T1	59.43	31.58	55.73	48.12	52.19	34.99	942.5 NS	1005.5 NS	428.5 NS	Z=-.47 NS	Z=-.87 NS
D- %Primacy effect ΣT2 to T5	25.75	2.78	27.53	4.19	26.76	3.90	943 NS	1061 NS	420.5 NS		

D+ %Primacy effect ΣT2 to T5	25.86	2.65	26.48	3.46	26.35	2.89	1003 NS	1054 NS	436.5 NS	Z=-.57 NS	Z=-.24 NS
Interference and post-interference											
D- LIST B	9.13	2.65	7.97	2.41	7.52	2.55	871 .047	856.5 .01	423 NS		
D+ LIST B	9.00	2.59	8.03	2.20	7.61	2.57	887.5 .06	916.5 .03	432.5 NS	Z=-.15 NS	Z=-.31 NS
D- SDFR	13.84	1.98	13.72	2.33	10.29	3.58	1152.5 NS	472 <.0001	186.5 .0001		
D+ SDFR	13.94	2.07	13.31	2.65	12.03	3.22	1047 NS	789.5 .003	346 NS	Z=-.76 NS	Z=-2.75 .006
D- %SDFR minus T5	-7.23	9.22	6.34	11.33	-22.64	19.33	1020.5 NS	588.5 <.0001	211.5 .0004		
D+ %SDFR minus T5	-5.91	9.28	9.13	11.36	-14.54	15.80	1029.5 NS	845.5 .009	357 NS	Z=-.69 NS	Z=-2.29 .02
D- SDCR	14.30	1.77	13.45	2.59	12.39	2.89	995.5 NS	740 .001	359 NS		
D+ SDCR	14.45	1.80	13.97	2.18	12.45	3.03	1030.5 NS	712 .0005	312 .04	Z=-1.25 NS	Z=-.03 NS
Long-delay											
D- LDFR	14.19	1.92	13.28	2.62	12.32	3.11	956 NS	772.5 .002	370.5 NS		
D+ LDFR	14.50	1.85	13.66	2.35	12.52	3.12	921.5 NS	752.5 .001	356 NS	Z=-.99 NS	Z=-.23 NS
D- LDCR	14.51	1.76	13.72	2.51	12.61	2.62	997.5 NS	712 .0005	340.5 NS		
D+ LDCR	14.81	1.58	14.00	2.24	12.97	2.94	945 NS	744.5 .001	385.5 NS	Z=-.48 NS	Z=-.78 NS
D- RECOG	15.95	0.22	15.93	0.26	15.65	0.91	1138 NS	1058 NS	391.5 NS		
D+ RECOG	15.94	0.29	15.97	0.19	15.74	0.51	1141.5 NS	1023.5 NS	363 NS	Z=-.47 NS	Z=-.52 NS

Table 2. Raw scores and indices from the CVLT for control group, 'non improving' and 'improving' RRMS subgroups. Differences between these three groups and differences, for each RRMS subgroup, between the conditions without (D-) and with (D+) supplementary delays between the trials.

Demographical factors. No significant differences (Mann-Whitney) were demonstrated for demographical and disease parameters between the ‘improving’ RRMS and the ‘non improving’ RRMS subgroups, neither for age (39.7 ± 9.2 and 38.8 ± 11.6 years respectively; $U=425$, NS), nor for educational level (12.4 ± 2.4 and 12.2 ± 3.2 years; $U=416.5$, NS), EDSS (3.1 ± 1.7 and 3.3 ± 1.6 ; $U=405.5$, NS), disease duration (10.3 ± 5.7 years; 11.2 ± 6 U= 406, NS), and gender distribution (23F/8M; 22F/7M; $\chi^2= .022$, NS).

Indices of processing speed. Similar performances were obtained by the two RRMS subgroups for the SDMT (‘non improving’ RRMS: 66.19 ± 18.10 ; ‘improving’ RRMS: 63.10 ± 20.68 for raw values; ‘non improving’ RRMS: 8.42 ± 3.22 ; ‘improving’ RRMS: 7.83 ± 4.18 for standard values).

CVLT raw scores. Table 1 presents the results of each RRMS subgroup in comparison with controls and amongst themselves, for raw scores and calculated indices. For raw scores in comparison with controls, only the recall of List B was impaired in the ‘non improving’ RRMS subgroup, with a significant difference in D- condition and a statistical tendency in D+ condition. The ‘improving’ RRMS subgroup was more harshly impaired in comparison with controls, all raw scores being concerned in both conditions (D-/D+), except for the delayed recognition.

We compared the two RRMS subgroups amongst themselves for D- and for D+ separately. In D- condition, the ‘improving’ RRMS subgroup obtained lower raw scores in comparison with the ‘non improving’ RRMS subgroup (Table 1) for T2, T3, T4, T5 and short delay free recall. In D+ condition, according to the advantage of the supplementary delays for the ‘improving’ RRMS subgroup, only one significant worse score remained in this subgroup compared to the ‘non improving’ RRMS for T3.

CVLT indices calculated from raw scores. For indices calculated from raw scores (Table 1), no significant difference appeared between the ‘non improving’ RRMS subgroup and the control group for the total of recalls T2 to T5, the percentage between T2 and T1, the primacy effect and the sensitivity to retroactive interference. The ‘improving’ RRMS was significantly impaired in comparison with controls for the total of recalls T2 to T5 and the sensitivity to retroactive interference in both conditions (D- and D+). For the difference between T2 and T1 (%) and for the primacy effect, no significant difference was observed.

The comparison of the two RRMS subgroups amongst themselves indicated similar performances for the difference between T2 and T1 (%) and for the primacy effect. The significant difference observed in D- condition both for the total of recalls T2 to T5 and the sensitivity to retroactive interference disappeared in D+ condition.

Differences between D-/D+ in the ‘improving’ RRMS subgroup and the ‘non improving’ RRMS subgroup separately

We then compared the raw scores obtained without and with supplementary delays (D- versus D+) in each RRMS subgroups separately (Table 1). In the ‘non improving’ RRMS subgroup, similar scores were obtained in D- and D+ conditions for all raw scores and indices.

For the ‘improving’ RRMS subgroup, we found better recalls in the D+ compared to D- condition for T2, T4, T5 (only a tendency being observed for T3), the total T2 to T5 and the short-delay free recall. No statistical effect of the supplementary delays (D+) was observed on the difference between T2 and T1 (%), the primacy effect, the recall of List B and all delayed performances (the long-delay free and cued recalls and the recognition).

For the ‘improving’ RRMS subgroup, we correlated the difference between D- and D+ for T5 with the SDMT on one hand and the spontaneous improvement after delay on the other hand. We found significant results (SDMT: $R=-.45$, $p=.01$; spontaneous improvement: $R=.52$, $p=.004$). The same was obtained with difference between D- and D+ for SDFR (SDMT: $R=-$

.57, $p=.002$; spontaneous improvement: $R=.65$, $p=.0003$). On the contrary, none of these correlations revealed significant in the ‘non improving’ RRMS.

Advantage of supplementary delays (D+) in the ‘improving’ RRMS subgroup for the individual case

Confidence intervals were measured in the control group (see methodology aforementioned) from differences between D-/D+ conditions. The performances of the ‘improving’ RRMS subgroup were then individually compared to these limits to identify how many patients got significantly better with the supplementary delays (D+). At the individual level (graph 3), 36% of the ‘improving’ RRMS patients show a significant increase of their T2 score in D+ condition, 65% of their T3 and T4 scores, 61% of their T5 score and 55% of their total T2-T5 (see graph 2). The short-delay free recall was better in 74% of them and a reduced sensitivity of retroactive interference was observed in 42% of them.

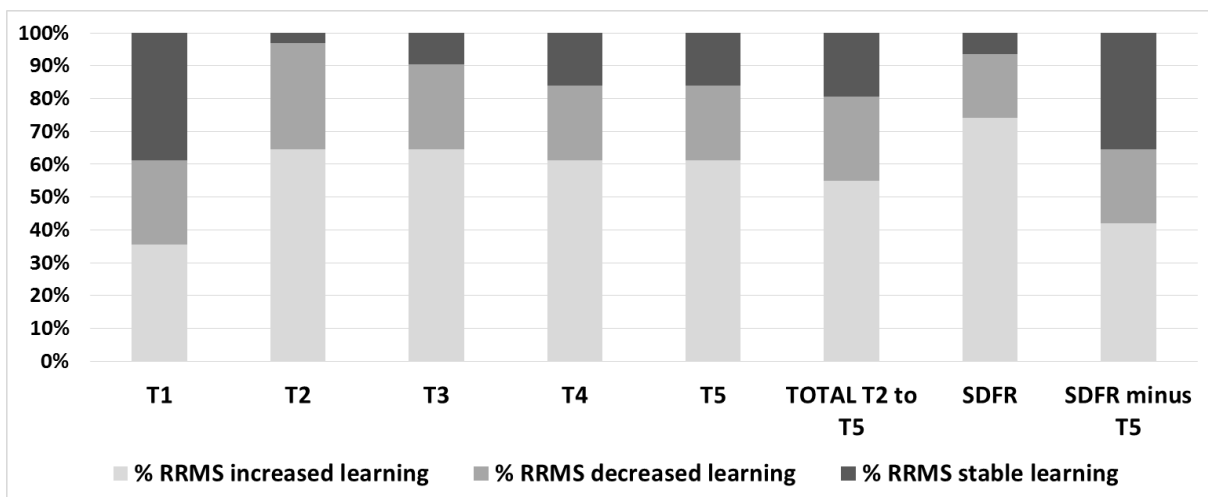


Figure 3. Evolution of performances between D+ and D- (percentages of patients).

As a significant effect of retest was shown in controls for some raw scores, we controlled that the individual increases in the ‘improving’ RRMS patients were not related to a bias, if this subgroup had completed the two conditions mainly in the D-/D+ order. For T5, about half of

the patients (9/19) presented the significant improvement for the D+/D- order. On the 19 patients who show a significant benefit of D+, 12 were impaired in D-. With the supplementary delays (D+), half of them normalized their T5 score (that is 50%).

The same profile was obtained for the SDFR, with 10/23 patients showing an improvement for the D+/D- order and a normalization of the score for 11/19 patients (that is 58%).

Predictive analysis

To assess if we could predict the patients who are positively responding to the supplementary delays, we choose two variables of interest, T5 and SDFR, according to which we classified binary the patients (improving RRMS: better performances in D+ vs D-; non improving RRMS: no benefit of the supplementary delays between D+ and D-). For these two variables (difference between D+ and D- for T5 and for SDFR), we first look for correlations with the standard score of the SDMT on the one hand and the percentage of evolution between SDFR and LDFR on the other hand (%SDFR-LDFR). For T5, no significant correlation was obtained, despite an opposite profile: the improving RRMS showing a negative correlation and the non improving RRMS a positive correlation with SDMT. For the % SDFR-LDFR, as significant correlations appeared for both T5 and SDFR, we applied logistic regression analysis (table 3) but failed to find fulfilling specificity and sensitivity.

Improving/non improving RRMS	Cut-off value for the spontaneous improvement after delay (%LDFR-SDFR)	Specificity	Sensitivity	True positive	False positive	True negative	False negative
Improving RRMS (D+ vs D-) for T5	25%	100%	37%	11	0	30	19
Non improving RRMS (D+ vs D-) for T5	22.22%	37%	100%	30	19	11	0
Improving RRMS (D+ vs D-) for SDFR	18.18%	100%	47%	15	0	28	17
Non improving RRMS (D+ vs D-) for SDFR	16.67%	37%	100%	28	17	15	0

Table 3. Results of logistic regression analysis

Control study: effect of slowing in normal aging

To assess the effect of slowing in healthy subject, a companion control study was conducted on two age groups of healthy participants. The same procedure and the same latin square design (the two CVLT forms with and without supplementary delays) were applied. The Symbol Digit Modalities Test (SDMT) was completed as well to assess processing speed.

Twenty young participants (20-29 years: 24.1 ± 2.1 years) and twenty aged participants (60-69 years: 64.65 ± 3.06 years) were included according to the same exclusion criteria than in our previous study. Each group comprised 10 females and 10 males, $10 \leq$ baccalaureate and $10 >$ baccalaureate (mean educational level: young: 12.9 ± 2.1 years; aged: 13.25 ± 2.6 for young and aged groups respectively).

From SDMT raw scores (Table 4), the aged group revealed slower than the young group (aged group: 88.7 ± 10.4 ; young group: 67.3 ± 13.8 for raw values, $U=21.5$; $p=.0004$). The number of subjects showing a spontaneous improvement of their delayed free recall as compared to their short-delay free recall with the original procedure (D-) was higher in the aged group than in the young group (65% and 45% respectively). We then selected the aged participants who show a significant spontaneous improvement according to confidence intervals calculated in young participants. Thirteen aged participants made this 'improving' aged subgroup, half completed the procedure in the D-/D+ order (7 participants) and half in the D+/D- order (6 participants).

	Young controls (1)		Aged improving controls (2)		MW (1) vs (2)	W D-/D+ (2)
	Mean	SD	Mean	SD		
D- T2	8.45	2.1	9.08	3.1	U=120, NS	Z=-0.12 NS
D+ T2	8.1	1.9	7.92	2	U=125, NS	
D- T3	11.65	2.2	11.46	2.4	U=119.5, NS	Z=-1.07 NS
D+ T3	12.3	2.3	11.38	2.6	U=114, NS	
D- T4	13.6	1.5	12.46	2.7	U=92, NS	Z=-1.8 p=.07
D+ T4	14	1.5	13.31	1.9	U=102.5, NS	
D- T5	14	1.3	13.23	1.9	U=98, NS	Z=-0.98 NS
D+ T5	14.8	1.2	14.46	1.7	U=123.5, NS	
D- Total T2 to T5	54.00	5.5	50.92	7.9	U=92.5, NS	Z=-1.26 NS
D+ Total T2 to T5	55.85	5.7	53.54	7.4	U=111, NS	
D- LIST B	9.15	2.6	8.69	2.9	U=110.5, NS	Z=-0.63 NS
D+ LIST B	8.65	2.7	9.00	2.7	U=118.5, NS	
D- SDFR	13.45	2	12.23	2.3	U=91, NS	Z=-0.62 NS
D+ SDFR	14,15	2.2	12,69	2,9	U=90, NS	
D- % SDFR minus T5	-8,89	10.2	-11,34	11,7	U=114, NS	Z=-0.39 NS
D+ % SDFR minus T5	-4,36	7.8	-12,31	12,1	U=70.5, p=.028	
D- SDCR	14,25	1.7	13,46	2,2	U=103, NS	Z=-0.45 NS
D+ SDCR	14,4	2.1	13,92	2	U=110, NS	
D- LDFR	14	2	13,69	2,1	U=120, NS	Z=-0.92 NS
D+ LDFR	14,75	1.7	14,00	2,3	U=99, NS	
D- LDCR	14,2	1.9	14,15	2	U=125.5, NS	Z=-0.21 NS
D+ LDCR	14,85	1.7	14,23	2,1	U=100.5, NS	
D- RECOD	15,95	0.2	15,92	0,3	U=126.5, NS	Not relevant
D+ RECOD	16	0	15,92	0,3	U=120 NS	

Table 4. Results of the young participants and the ‘improving’ aged participants, differences between these two groups and differences between D-/D+ in the ‘improving’ aged group.

For every raw score (Table 4), no significant difference was shown between the ‘young’ and the ‘improving’ aged groups. For indices calculated from the raw scores, the sensitivity to retroactive interference revealed significant. But contrary to the ‘improving’ RRMS subgroup, the difference was selective to the D+ condition and was caused by a decrease of sensitivity in the ‘young’ group and not in the ‘improving’ aged group.

For this ‘improving’ aged subgroup, although their performances seemed better for T3, T4, T5, SDFR and SDCR when supplementary delays are inserted, only a statistical tendency appeared between D- and D+ conditions for T5 (Table 4).

We looked then if we could find in this ‘improving’ aged subgroup a profile similar to that observed in the ‘improving’ RRMS subgroup. For this, we looked for correlations that we previously found between the spontaneous improvement of the free recall in the condition D- and two variables of interest (processing speed measured with the SDMT and retroactive interference sensitivity). In the ‘improving’ aged subgroup, the correlation with retroactive interference was weak but significant ($Rho = -.648, p = .02$), whereas no statistical link appeared with SDMT (raw score: $Rho = -.324, NS$). However, contrary to patients with RRMS, a larger sensitivity to retroactive interference was seen in the ‘improving’ aged group in comparison with young participants only in D+ and not in D-.

Discussion

The objective of the present study was to test the hypothesis that the insertion of short supplementary delays between the first trials of the CVLT (immediate recalls and short-term recalls) may improve the learning abilities in a subgroup of patients with RRMS. In order to avoid a spontaneous rehearsal during additional delays, patients were requested to engage in

an absorbing attentional task. We expected thus to maximize the probability that the delay effect would be in direct relation to temporal addition and not to processing depth.

From an initial population of 60 RRMS patients, we could identify a subgroup selected according to a criterion of spontaneous improvement of their long-delay free recall in comparison with their short-delay free recall in the condition without supplementary delays. In agreement with our hypothesis, better recalls were observed for trials T2 to T5, the total of these trials and the short-delay free recall in the condition with the supplementary delays. These effects seem unrelated to a practice bias (retest effect with the CVLT) since as many patients completed the procedure with D- during the retest as in D+ condition. This significant benefit was observed not only at the group level but also for the individual cases, since 61% of the patients of this RRMS subgroup show a significant improvement of their T5 recall and 55% of their total T2-T5 recall and half of them normalized their T5 and SDFR scores. This advantage of time is in agreement with previous papers which demonstrated a benefit of temporal manipulations (Beatty et al., 1988; Litvan et al., 1988; Rao et al., 1989; DeLuca et al., 1994; 1998; 2004; Thornton & Raz, 1997; Demaree et al., 2000; Gaudino et al., 2001; Chiaravalloti et al., 2002; 2003; 2009; 2013; Arnett, 2004; Goverover et al., 2009; Sumowski et al., 2010; Brissart et al., 2012; Müller et al., 2012).

From a rehabilitation point of view, the insertion of short delays seems more economical for patients with MS than the increase of number of trials. In everyday life, the advice to take breaks during the learning of new information may be easy to implement. Three points remain to be clarified by further studies. First we observed no improvement on long-delay performances, contrary to results of DeLuca' team (DeLuca et al., 1998; Demaree et al., 2000; Gaudino et al., 2001; Chiaravalloti et al., 2003; 2009; 2013). In our study, the benefit seemed restricted to immediate and short-delay recalls. This discrepancy could be related to an insufficient “dose effect”, as the present durations were rather short (20 seconds). Longer durations may help to

both normalize the learning and improve the delayed performances. For experimental purpose, the supplementary delays were filled here. Another explanation could be related to the use of filling task that may have been too cognitively demanding. An experimental paradigm without filling task (or with a less demanding task) could have generate a higher improvement in delayed performances. Further studies have to be conducted to test if a larger improvement of learning may be obtained, as well as a long-delay benefit, by varying these duration and content factors.

Secondly, the inclusion criteria of patients with MS likely to benefit from this temporal care need to be more clearly specified. As in our previous study, we found again a subgroup of patients with MS showing a significant spontaneous improvement of their long-delay free recall in comparison with their short-delay free recall with the CVLT. This result corroborates in RRMS our previous findings obtained in a more heterogeneous MS population with various MS subtypes (Saenz et al., 2014). The proportion of ‘improving’ patients was rather similar in the two works (48% here; 52% in Saenz et al., 2014) which suggests that half of patients with MS could benefit from such strategy. To our knowledge, and although probably common, this memory profile has not been reported previously. We also corroborated the link between this spontaneous improvement after delay and two factors, the processing speed (SDMT) and the retroactive sensitivity. However, we could not replicate here the correlation with the primacy effect which we observed in our first study.

At this stage, and before identification of more precise characteristics of patients who may represent good candidates for this temporal care in daily life, it seems that the coexistence of a pathological slowing (SDMT) and a significant spontaneous improvement may constitute two relevant parameters. Predictive analysis based on these variables were however not conclusive. The reduced sample of patients with RRMS may explain this failure. Alternatively, it is possible that other factors interact with this slowing effect, suggesting that other cognitive factors will

have to be considered in future regression analysis. The opposite correlations found for patients showing or not a benefit of the supplementary delays (negative and positive correlation respectively for both T5 and SDFR) depict a promising argument to pursue the investigation of predictive criteria.

Third, the companion study conducted in healthy participants does not indicate any benefit of the supplementary delays in normal aging, despite the presence of a significant slowing. An insufficient statistical power may explain the failure to demonstrate a temporal benefit in aging, a statistical tendency being observed for T5 between D- and D+ in the ‘improving’ aged group. The same methodological reservation may contribute to the low correlation shown between their spontaneous improvement after delay in D- and their retroactive interference sensitivity and the absence of correlation between this improvement and the SDMT. However, even with a higher statistical power, the slowing observed in ‘improving’ patients and ‘improving’ healthy aged participants, since sensitivity to retroactive interference was larger in D- for patients and in D+ in normal aging. We need to carry on these differential analyses to better characterize the impact of slowing on the cognition of both healthy and neurological populations.

References

- Achiron, A., Polliack, M., Rao, S. M., Barak, Y., Lavie, M., Appelboim, N., & Harel, Y. (2005). Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(5), 744-749.
- Arnett, P.A. (2004). Speed of presentation influences story recall in college students and persons with multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(4), 507-523.
- Aupperle, R.L., Beatty, W.W., deNap Shelton, F., & Gontkovsky, S. T. (2002). Three screening batteries to detect cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 8(5), 382-389.
- Balzano, J., Chiaravalloti, N., Lengenfelder, J., Moore, N., & DeLuca, J. (2006). Does the scoring of late responses affect the outcome of the paced auditory serial addition task (PASAT)? *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(8), 819-825.

- Beatty, W.W., Goodkin, D.E., Monson, N., Beatty, P.A., & Hertsgaard, D. (1988). Anterograde and retrograde amnesia in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 45(6), 611-619.
- Benedict, R.H.B., Cookfair, D., Gavett, R., Gunther, M., Munschauer, F., Garg, N., & Weinstock-Guttman, B. (2006). Validity of the Minimal Assessment of Cognitive Function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(4), 549-558.
- Benedict, R.H., Duquin, J.A., Jurgensen, S., Rudick, R.A., Feitcher, J., Munschauer, F.E., ... Weinstock-Guttman, B. (2008). Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test and the MS Neuropsychological Screening Questionnaire. *Multiple Sclerosis*, 14(7), 940-946.
- Bensa, C., Bertogliati, C., Chanalet, S., Malandain, G., Bedoucha, P., & Lebrun, C. (2006). Troubles cognitifs et sclérose en plaques rémittente: intérêt de leur détection précoce: Corrélations anatomo-fonctionnelles et suivi longitudinal. *Revue Neurologique*, 162(12), 1221-1231.
- Bergendal, G., Fredrikson, S., & Almkvist, O. (2007). Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *European Neurology*, 57(4), 193-202.
- Bodling, A.M., Denney, D.R., & Lynch, S.G. (2012). Individual variability in speed of information processing: an index of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 26(3), 357.
- Brissart, H., Morele, E., Baumann, C., & Debouverie, M. (2012). Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patients: impairment in encoding, retrieval or both? *Neurological Sciences*, 33(5), 1117-1123.
- Chiaravalloti, N.D., & DeLuca, J. (2002). Self-generation as a means of maximizing learning in multiple sclerosis: An application of the generation effect. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 83(8), 1070-1079.
- Chiaravalloti, N.D., Demaree, H., Gaudino, E.A., & DeLuca, J. (2003). Can the repetition effect maximize learning in multiple sclerosis? *Clinical Rehabilitation*, 17(1), 58-68.
- Chiaravalloti, N.D., Balzano, J., Moore, N.B., & DeLuca, J. (2009). The Open-Trial Selective Reminding Test (OT-SRT) as a tool for the assessment of learning and memory. *The Clinical Neuropsychologist*, 23(2), 231-254.
- Chiaravalloti, N.D., Stojanovic-Radic, J., & DeLuca, J. (2013). The role of speed versus working memory in predicting learning new information in multiple sclerosis. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, 35(2), 180-191.
- Covey, T.J., Zivadinov, R., Shucard, J.L., & Shucard, D.W. (2011). Information processing speed, neural efficiency, and working memory performance in multiple sclerosis: differential relationships with structural magnetic resonance imaging. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(10), 1129-1145.

- DeLoire, M.S.A., Salort, E., Bonnet, M., Arimone, Y., Boudineau, M., Amieva, H., ... Brochet, B. (2005). Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *76*(4), 519-526.
- DeLuca, J., Johnson, S.K., & Natelson, B.H. (1993). Information processing efficiency in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, *50*(3), 301-304.
- DeLuca, J., Barbieri-Berger, S., & Johnson, S.K. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *16*(2), 183-189.
- DeLuca, J., Gaudino, E.A., Diamond, B.J., Christodoulou, C., & Engel, R.A. (1998). Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *20*(3), 376-390.
- DeLuca, J., Chelune, G.J., Tulskey, D.S., Lengenfelder, J., & Chiaravalloti, N.D. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *26*(4), 550-562.
- Demaree, H.A., Gaudino, E.A., DeLuca, J., & Ricker, J.H. (2000). Learning impairment is associated with recall ability in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *22*(6), 865-873.
- Denney, D.R., Sworowski, L.A., & Lynch, S.G. (2005). Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *20*(8), 967-981.
- Dujardin, K., Sockeel, P., Cabaret, M., De Sèze, J., & Vermersch, P. (2004). La BCcogSEP : une batterie courte d'évaluation des fonctions cognitives destinées aux patients souffrant de sclérose en plaques. *Revue Neurologique*, *160*(1), 51-62.
- Einarsson, U., Gottberg, K., Von Koch, L., Fredrikson, S., Ytterberg, C., Jin, Y.P., ... & Holmqvist, L.W. (2006). Cognitive and motor function in people with multiple sclerosis in Stockholm County. *Multiple sclerosis*, *12*(3), 340-353.
- Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Davie, C.A., Kartsounis, L.D., Thompson, A.J., ... & Ron, M.A. (1997). Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain*, *120*(1), 15-26.
- Gaudino, E.A., Chiaravalloti, N.D., DeLuca, J., & Diamond, B.J. (2001). A comparison of memory performance in relapsing–remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology & Behavioral Neurology*, *14*(1), 32-44.
- Goverover, Y., Hillary, F.G., Chiaravalloti, N., Arango-Lasprilla, J.C., & DeLuca, J. (2009). A functional application of the spacing effect to improve learning and memory in persons with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *31*(5), 513-522.
- Griffiths, S.Y., Yamamoto, A., Boudreau, V.G., Ross, L.K., Kozora, E., & Thornton, A.E. (2005). Memory interference in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *11*(6), 737-746.

- Huijbregts, S.C., Kalkers, N.F., de Sonnevile, L.M., de Groot, V., Reuling, I.E.W., & Poman, C.H. (2004). Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*, *63*(2), 335-339.
- Kessler, H.R., Cohen, R.A., Lauer, K., & Kausch, D.F. (1992). The relationship between disability and memory dysfunction in multiple sclerosis. *International Journal of Neuroscience*, *62*(1-2), 17-34.
- Lafosse, J.M., Mitchell, S.M., Corboy, J.R., & Filley, C.M. (2013). The nature of verbal memory impairment in multiple sclerosis: a list-learning and meta-analytic study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *19*(9), 995-1008.
- Litvan, I., Grafman, J., Vendrell, P., & Martinez, J.M. (1988b). Slowed information processing in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, *45*(3), 281-285.
- Macniven, J.A.B., Davis, C., Bradshaw, C.M., Szabadi, E., & Constantinescu, C.S. (2008). Stroop performance in multiple sclerosis: information processing, selective attention, or executive functioning? *Journal of the International Neuropsychological Society*, *14*(5), 805-814.
- Müller, S., Saur, R., Greve, B., Melms, A., Hautzinger, M., Fallgatter, A.J., & Leyhe, T. (2012). Recognition performance differentiates between elderly patients in the long term course of secondary progressive multiple sclerosis and amnesic mild cognitive impairment. *Multiple Sclerosis Journal*, *19*(6), 799-805.
- Poitrenaud, J., Deweer, B., Kalafat, M., & Van der Linden, M. (2007). *Adaptation en langue française du California Verbal Learning Test. Manuel*. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Polman, C.H., Reingold, S.C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J.A., Filippi, M., ... & Wolinsky, J.S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, *69*(2), 292-302.
- Pujol, J., Vendrell, P., Deus, J., Junqué, C., Bello, J., Martí-Vilalta, J. L., & Capdevila, A. (2001). The effect of medial frontal and posterior parietal demyelinating lesions on Stroop interference. *NeuroImage*, *13*(1), 68-75.
- Rao, S.M., Aubin-Faubert, P.S., & Leo, G.J. (1989). Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *11*(4), 471-477.
- Rao, S. M. (1991a). *A manual for the Brief, Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis*. New York: National Multiple Sclerosis Society.
- Rao, S.M., Leo, G.J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991b). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, *41*(5), 685-691.

- Reicker, L.I., Tombaugh, T.N., Walker, L., & Freedman, M.S. (2007). Reaction time: An alternative method for assessing the effects of multiple sclerosis on information processing speed. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(5), 655-664.
- Ruff, R.M., & Allen, C.C. (1996). *Ruff 2 and 7 Selective Attention Test professional manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Saenz, A., Bakchine, S., Stepanov, I., Omigie, D., & Ehrlé, N. (2014). Abnormal Long-Term Episodic Memory Profiles in Multiple Sclerosis? *Journal of Multiple Sclerosis*, 1(1), 105.
- Santiago, O., Guardia, J., Casado, V., Carmona, O., & Arbizu, T. (2007). Specificity of frontal dysfunctions in relapsing remitting multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(5), 623-629.
- Smith, A. (1982). *Symbol Digits Modalities Test*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Snyder, P.J., Cappelleri, J.C., Archibald, C.J., & Fisk, J.D. (2001). Improved detection of differential information-processing speed deficits between two disease-course types of multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 15(4), 617-625.
- Stegen, S., Stepanov, I., Cookfair, D., Schwartz, E., Hojnacki, D., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R.H.B. (2010). Validity of the California Verbal Learning Test-II in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 24(2), 189-202.
- Sumowski, J.F., Chiaravalloti, N., & DeLuca, J. (2010). Retrieval practice improves memory in multiple sclerosis: clinical application of the testing effect. *Neuropsychology*, 24(2), 267-272.
- Thornton, A.E., & Raz, N. (1997). Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology*, 11(3), 357-366.
- Tinnefeld, M., Treitz, F.H., Haase, C.G., Wilhelm, H., Daum, I., & Faustmann, P.M. (2005). Attention and memory dysfunctions in mild multiple sclerosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 255(5), 319-326.
- Vitkovitch, M., Bishop, S., Dancey, C., & Richards, A. (2002). Stroop interference and negative priming in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 40(9), 1570-1576.
- Zakzanis, K.K. (2000). Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(2), 115-136.

ARTICLE 5 : Sclérose en plaques rémittente et erreurs de la source : bénéfice d'allongements temporels appliqués au California Verbal Learning Test

Saenz A., Bakchine S., & Ehrlé N.

(article en préparation pour une soumission dans *Multiple Sclerosis Journal*)

Résumé

Objectifs. Cette étude visait un double objectif : (1) documenter la production excessive d'erreurs de la source (EDS) à partir du California Verbal Learning Test (CVLT) dans la sclérose en plaques rémittente (SEP-RR), (2) démontrer le bénéfice d'allongements temporels insérés entre les essais immédiats sur ces erreurs chez un sous-groupe présentant un profil atypique d'amélioration à long terme (SEP-RR « avec amélioration »).

Méthodologie. Cette étude s'inscrit dans le prolongement d'un précédent travail (Saenz et al., 2014) ayant testé l'effet de délais supplémentaires sur les performances de rappel au CVLT. Une condition d'administration standard de l'épreuve (D-) était contrastée avec une condition dans laquelle des délais étaient insérés entre les rappels (D+). De meilleurs rappels avaient été observés en D+ chez les SEP s'améliorant de façon significative après délai (31/60 patients) en condition D-. Nous proposons ici une analyse spécifique aux EDS chez ces patients en comparaison des 80 participants sains également inclus. Pour répondre aux besoins de l'étude, une version parallèle du CVLT avait été créée, dont la construction, les qualités psychométriques et les résultats seront également présentés.

Résultats. Un taux pathologique d'EDS a été objectivé en D- sélectivement chez les SEP-RR « avec amélioration » mais les analyses intra-groupes n'ont pas révélé de diminution significative de leurs erreurs en D+. Il existe par ailleurs une corrélation en D- dans ce sous-groupe entre les EDS et l'interférence rétroactive.

Conclusion. Cette étude suggère qu'il existe dans la SEP un déficit de la mémoire de la source, marqué dans le sous-groupe « avec amélioration » mais qui ne s'atténue pas avec l'allocation de délais supplémentaires. La question de la contribution de la vitesse de traitement de l'information sur ces erreurs de la source se pose, celles-ci n'apparaissant pas sous l'influence de délais chronométriques, comme cela a été le cas pour d'autres variables pour les SEP-RR « avec amélioration » lors de notre précédente étude.

Introduction

Bien que l'altération de la substance grise ait récemment été reconnue comme processus physiopathologique de la SEP (voir Messina & Patti, 2014 pour revue), l'atteinte de la substance blanche reste prédominante (voir Ge et al., 2005 pour revue ; Filippi & Rocca, 2008 ; Bomboi et al., 2010 ; Hauser & Goodin, 2012 ; Mesaros et al., 2012 ; Papadopoulou et al., 2013). Certaines particularités mnésiques représenteraient des marqueurs cognitifs d'une perturbation de la substance blanche (Kennedy & Raz, 2009 ; Takeuchi et al., 2012). Parmi elles, la sensibilité à l'interférence a été rapportée comme perturbée dans la SEP (Griffiths et al., 2005 ; Stegen et al., 2010 ; Saenz et al., 2014). Des travaux effectués chez le participant sain âgé ont révélé, à partir d'imagerie par tenseur de diffusion, que la démyélinisation de la substance blanche, notamment celle reliant les aires sous-corticales au cortex préfrontal, pourrait entraîner des difficultés de recollection mnésique sous la forme d'erreurs de la source (EDS ; Glisky et al., 2001 ; Prull et al., 2006 ; Duarte et al., 2005). Ces dernières ont été classiquement évaluées à partir de tâches de reconnaissance. Les EDS sont des erreurs de confusion entre deux événements réellement vécus (Langevin et al., 2009). En psychométrie, cela se traduit par des confusions entre deux matériels proposés quant au contexte spatio-temporel d'acquisition. Contrairement à la sensibilité à l'interférence, ces erreurs spécifiques n'ont, à notre connaissance, pas été explorées dans la SEP. Cette carence pourrait être imputable au fait qu'il n'existe à ce jour aucun outil clinique qui soit adapté pour la mise en évidence objective des EDS. Sur un plan psychométrique, les tâches de reconnaissance peuvent permettre d'opposer les capacités de recollection, qui consistent à récupérer la source de l'information, à un sentiment de familiarité, qui permet de reconnaître l'information sans l'associer à un contexte d'acquisition spécifique (Curran et al., 2006 pour revue ; Yonelinas & Parks, 2007 ; Moulin et al., 2013). A l'heure actuelle, seule la procédure classique du « Remember-Know » reflète une telle modélisation, mais présente l'inconvénient majeur d'être basée sur de la mémoire subjective. Il s'agit d'une auto-évaluation par les participants, consistant à déterminer l'état de conscience qui a permis leurs reconnaissances : « je sais » versus « je me souviens » (Duarte et al., 2004 ; Vilberg et al., 2006).

Le ralentissement de la vitesse de traitement de l'information (VTI) est un marqueur cognitif consensuel de la SEP qui serait également sous-tendu par une atteinte de la substance blanche (Yu et al. 2012 ; Genova et al., 2013 ; Papadopoulou et al., 2013). Centrale dans la SEP, l'atteinte de la VTI semble contribuer à l'émergence et/ou à l'aggravation de certains déficits exécutifs (Lengenfelder et al., 2006 ; Drew et al., 2009 ; Leavitt et al., 2011). De même, des liens entre VTI et mémoire épisodique verbale (MEV) ont été démontrés dans la SEP par le

biais : (1) d'analyses corrélationnelles entre des mesures de VTI et de MEV (Fisk & Archibald 2001 ; Gaudino et al., 2001 ; Chiaravalloti et al., 2002 ; 2003 ; Arnett, 2004 ; DeLuca et al., 2004 ; Brissart et al., 2012 ; Müller et al., 2012 ; Chiaravalloti et al., 2013 ; Saenz et al., 2014), (2) de l'adaptation d'épreuves tenant compte de la dimension temporelle par l'allocation d'essais d'apprentissage supplémentaires (Procédure « Open-Trial » ; DeLuca et al., 1994 ; 1998 ; Demaree et al., 2000 ; Gaudino et al., 2001 ; Chiaravalloti et al., 2003 ; 2009 ; 2013), (3) le recours à un apprentissage distribué plutôt que massé (Goverover et al., 2009 ; Sumowski et al., 2010), (4) d'un ralentissement de la vitesse de présentation des informations (Arnett, 2004). La VTI semble donc constituer un paramètre fondamental des performances en mémoire épisodique chez ces patients.

Nous avons récemment conduit deux études basées sur le California Verbal Learning Test (CVLT ; Poitrenaud et al., 2007) qui corroboraient l'hypothèse d'un lien entre temps de traitement et mémoire épisodique dans la SEP (Saenz et al., 2014 ; Ehrlé et al., XX, en préparation). Le CVLT est une épreuve de mémoire épisodique verbale incluant une première liste de 16 items, lue au participant et rappelée cinq fois de suite, une liste interférente, lue et rappelée, un rappel libre de la première liste suivi d'un rappel indicé catégoriel pour finir, après un délai de 20 mn, par un nouveau rappel libre et catégoriel puis une reconnaissance différés. Des analyses individuelles ont été entreprises, compte-tenu de la variabilité des profils cognitifs pouvant exister dans la SEP. La première étude a permis de démontrer, à partir de l'analyse individuelle des performances de 32 participants sains et 52 patients SEP au CVLT, l'existence d'un profil d'évolution à long-terme atypique chez 48% des patients (Saenz et al., 2014). Celle-ci se manifestait par une amélioration spontanée et significative de leur rappel libre après délai en comparaison de leur rappel libre après interférence, cette amélioration étant statistiquement plus ample que celles des contrôles. De plus, l'ampleur de cette amélioration spontanée était corrélée au ralentissement de la VTI, telle que mesurée par la sous-test Code de la WAIS (Saenz et al., 2014). Ces résultats ont abouti à un second travail, où nous avons testé le bénéfice mnésique d'allongements temporels lors de la phase d'apprentissage du CVLT chez des patients présentant cette amélioration spontanée (Ehrlé et al., XX, en préparation). Pour cela, nous avons créé une version parallèle du CVLT afin de comparer intra-individuellement les performances selon un plan expérimental carré latin (CVLT1/ CVLT2 ; avec/sans délais supplémentaires). Cette étude a été menée auprès de 80 volontaires sains (GC) et 60 patients SEP. De nouveau, près de la moitié des patients SEP (52%) présentaient ce profil d'amélioration significative après délai (SEP-RR « avec amélioration »). L'insertion de délais entre les rappels immédiats

a eu pour effet d'améliorer leurs performances en rappel libre et de réduire leur sensibilité à l'interférence rétroactive pour une proportion élevée de patients SEP-RR « avec amélioration » (61% pour T5, à 74% pour SDFR et 42% pour l'interférence rétroactive).

Le présent travail s'est focalisé sur l'impact de ces délais supplémentaires sur les EDS. Le CVLT est en effet idéalement contributif pour étudier ces erreurs, puisqu'au-delà de ses qualités psychométriques, cet outil comprend une seconde liste de mots pour l'étude des effets d'interférence. Nous avons proposé une adaptation de la consigne pour la tâche de reconnaissance (Saenz et al., 2014), dans le but de dissocier une non-reconnaissance révélatrice d'un trouble de l'encodage et/ou du stockage, d'une erreur de la source (difficultés à récupérer la source de l'information).

Dans cet article, un premier objectif porte sur l'étude des EDS dans la SEP. Nous faisons l'hypothèse que les patients SEP (données rétrospectives des participants inclus dans l'étude de Ehrlé et al., en préparation) devraient présenter un taux pathologique d'EDS en comparaison de participants sains.

Le second objectif consiste à étudier l'impact de la dimension temporelle sur les EDS produites en MEV dans le sous-groupe de SEP-RR « avec amélioration ». Nous faisons l'hypothèse d'un taux d'erreurs pathologiques plus important chez les SEP-RR « avec amélioration » si ce profil atypique s'exprime effectivement en raison d'un ralentissement. Nous nous attendons donc également à observer dans ce sous-groupe un bénéfice des délais supplémentaires sur la production des EDS, contrairement au SEP-RR « sans amélioration ». Considérant l'implication de la substance blanche pour les EDS et l'interférence, nous nous attendons également à observer dans ce sous-groupe, un lien corrélational entre ces deux caractéristiques de la SEP. Ce travail reposant sur la mesure de nouveaux indices ainsi que sur la création d'une version parallèle pour le CVLT, une première partie sera consacrée à ces aspects psychométriques avant la présentation des résultats afférents aux EDS.

I. PARTIE PSYCHOMETRIQUE : CVLT ORIGINAL ET PARALLELE (DONNES CLASSIQUES ET EDS)

Création de la version parallèle du CVLT

Sélection des mots

Les mots composant la version française du CVLT (Poitrenaud et al., 2007) ont été déterminés à partir du même corpus de fréquence de mots (Battig & Montaigne, 1969) que celui utilisé pour la version anglophone princeps (Delis et al., 1987). Nous avons donc exploité ce registre anglophone, étendu et actualisé en 2004 par Van Overschelde et collaborateurs. Nous nous sommes attachés à intégrer des catégories et exemplaires qui soient le plus proches possible de ceux de la version française publiée (Poitrenaud et al., 2007), en termes de rang et de fréquence, pour les catégories d'abord puis leurs exemplaires. De façon conforme à la version publiée, nous avons également : (1) sélectionné des catégories et exemplaires à basse et haute fréquence pour réduire respectivement les effets plafonds et planchers, (2) exclu à l'intérieur de chaque catégorie sémantique, les quatre mots les plus fréquents pour éviter les biais de familiarité (« piano » pour la catégorie « instruments de musique », sans que ce dernier ait été mémorisé). Notons toutefois que certains mots du CVLT classique, autrefois non prototypiques de leur catégorie (Battig & Montaigne, 1969), le sont devenus dans le recueil de 2004.

Les catégories et exemplaires des deux versions du CVLT ainsi que leur fréquences et rang sont présentés dans le tableau 1 pour les catégories et dans le tableau 2 pour les exemplaires. Notons que deux exemplaires (cases grisées) ne figuraient dans aucun des corpus (Battig & Montaigne, 1969 ; Van Overschelde et al., 2004). La première et la seconde liste seront respectivement appelées « liste A » et « liste B » pour faciliter la lecture.

Tableau 1. Rang et fréquence des catégories

<u>CVLT classique</u>	Fréquence	Rang	<u>CVLT parallèle</u>	Fréquence	Rang
<i>Outils</i> ^A	5,2	50	<i>Jeux/jouets</i> ^A	5,2	50
<i>Poissons</i> ^B	5,5	38	<i>Insectes</i> ^B	5,4	41
<i>Epices et herbes</i> ^{AB}	5,7	33	<i>Arbres</i> ^{AB}	5,7	33
<i>Ustensiles</i> ^B	6,2	25	<i>Professions</i> ^B	6,3	24
<i>Fruits</i> ^{AB}	7,5	13	<i>Instruments de musique</i> ^{AB}	7,6	11
<i>Vêtements</i> ^A	8,4	6	<i>Sports</i> ^A	7,8	7

A : Catégorie de la liste A

B : Catégorie de la liste B

AB : Catégorie partagée par les listes A et B

Tableau 2. Fréquence des mots au sein des catégories

CVLT publié ECPA	Fréquence	Rang	CVLT parallèle	Fréquence	Rang
<i>LISTE A :</i>					
<i>Tenailles</i>	4,1	5	<i>Puzzle</i>	3,7	6
<i>Raisin</i>	4,9	52	<i>Saxophone</i>	4,6	46
<i>Veste</i>	5,7	33	<i>Natation</i>	5,8	34
<i>Cannelle</i>	4	17	<i>Saule</i>	3,5	7
<i>Abricot</i>	6,4	5	<i>Cymbales</i>	6,1	5
<i>Muscade</i>	4,1	5	<i>Palmier</i>	4,1	10
<i>Cravate</i>	6,6	12	<i>Athlétisme</i>	6,5	21
<i>Perceuse</i>	3,9	23	<i>Yo-yo</i>	3,5	5
<i>Ciboulette</i>	4,7	3	<i>Poirier</i>	5,5	9
<i>Mandarine</i>	6	9	<i>Orgue</i>	5,8	5
<i>Burin</i>	3,1	6	<i>Poupée</i>	2,9	48
<i>Manteau</i>	6,1	19	<i>Ski</i>	6,1	11
<i>Romarin</i>	5	3	<i>Oranger</i>	5,5	12
<i>Prune</i>	5,6	21	<i>Harmonica</i>	5,6	6
<i>Rabot</i>	4,1	2	<i>Lego</i>	3,7	20
<i>Gilet</i>	7,2	5	<i>Badminton</i>	7,1	5
<i>LISTE B :</i>					
<i>Marmite</i>	5	20	<i>Cuisinier</i>	4,5	7
<i>Framboise</i>	6,5	12	<i>Tambourin</i>	6,5	5
<i>Merlan</i>			<i>Guêpe</i>	4,9	17
<i>Paprika</i>	4	14	<i>Séquoia</i>	4,5	2
<i>Citron</i>	5,8	15	<i>Contrebasse</i>	5,6	12
<i>Louche</i>	4,6	14	<i>Scientifique</i>	4,6	5
<i>Persil</i>	4,5	5	<i>Pommier</i>	4,3	31
<i>Cabillaud</i>	3,1	9	<i>Coccinelle</i>	3,1	27
<i>Estragon</i>	2,8	2	<i>Sapin</i>	4	10
<i>Ananas</i>	5,1	26	<i>Violoncelle</i>	5,3	21
<i>Rouget</i>			<i>Asticot</i>	4,8	9
<i>Passoire</i>	5,8	7	<i>Concierge</i>	5,5	5
<i>Cerise</i>	5,5	15	<i>Banjo</i>	5,5	6
<i>Limande</i>	3,1	18	<i>Moustique</i>	3,1	33
<i>Cumin</i>	3	4,4	<i>Cèdre</i>	4,3	9
<i>Spatule</i>	4	55	<i>Ingénieur</i>	4	10

Présentes spécificités méthodologiques

Consignes pour les rappels. Au regard du nombre limité de catégories correspondant à nos critères de sélection, la création d'une liste de courses pour la version parallèle n'a pas été possible. Ce point n'apparaît cependant pas gênant. Une version parallèle antérieure proposée par Nolin (1999), établie à partir de la version anglophone et comportant trois catégories communes à l'épreuve francophone originale, a révélé un effet d'apprentissage significatif lors d'un test-retest impliquant les deux versions (Nolin, 1999). Les catégories retenues pour la version parallèle sont donc les *sports*, les *jeux enfantins*, les *arbres* et les *instruments de musique*. Ces deux dernières catégories sont partagées avec la liste interférente qui comporte par ailleurs deux catégories non partagées, les *insectes* et les *professions*. La consigne a été modifiée conséquemment, les termes de « liste de courses » étant remplacés par « liste de mots » et les termes de « liste du lundi et du mardi » par ceux de « première et seconde liste » pour les deux versions (originale et parallèle).

Consigne pour la reconnaissance. La consigne de reconnaissance publiée par les ECPA consistait à indiquer uniquement si le mot était présent ou non dans la première liste. Pour la présente étude et pour les deux versions du CVLT (originale et parallèle), nous avons modifié cette consigne afin de mieux caractériser la mémoire de la source. Pour cela, le participant devait également préciser, lorsqu'il lui semblait qu'un item n'appartenait pas à la première liste, s'il pensait que cet item était dans la seconde liste ou dans aucune des deux listes. « A chaque mot présenté, dites «oui» si ce mot était dans la première liste et «non» s'il n'y était pas. S'il n'y était pas, vous devrez préciser s'il n'était pas du tout présent ou s'il était dans la seconde liste. »

Mesures des EDS. Pour la version publiée du CVLT (Poitrenaud et al., 2007), les EDS sont conceptualisées en reconnaissance par l'attribution d'items de la seconde liste à la première liste (acceptation de distracteurs de la seconde liste, catégories partagées et/ou non-partagées). Grâce à la présente consigne, nous pouvons également considérer les erreurs inverses, consistant en une omission de la première liste, l'item étant affecté à tort à la seconde liste. L'ensemble de EDS en reconnaissance seront considérées ici sous l'acronyme **EDS-Rec**. D'autres indices habituellement négligés seront mesurés ici concernant les intrusions d'une liste vers l'autre produites lors des rappels libres et indicés (items de la première liste lors du rappel de la seconde

liste et réciproquement pour les rappels ultérieurs à la présentation de la seconde liste). Ces EDS produites lors des rappels seront abrégées **EDS-Rap**.

Ces indices ont permis de calculer 2 mesures complémentaires qui regroupent : (1) **A-B** : les erreurs consistant à attribuer un mot de la seconde liste à la première liste (intrusions mots de la liste B dans le RL6, RC6, RLD, RCD ; EDS-R) ; (2) **B-A** : les erreurs consistant à attribuer un mot de la première à la seconde liste (intrusions mots de la liste A dans le RLB ; fausses reconnaissances partagées et non partagées de la liste B).

Ces scores permettent ainsi de dissocier de véritables oublis (absence de familiarité, le patient indiquant que le mot n'appartient à aucune liste) d'erreurs de la source évocatrices de difficultés de recollection.

Inclusions pour le recueil de données

Un total de 120 participants sains, âgés entre 20 et 69 ans (68 femmes ; 52 hommes), a été inclus pour le recueil des données contrôle. Les caractéristiques démographiques des participants et les effectifs en fonction de celles-ci sont présentés dans le tableau 4. Les participants recrutés ne devaient pas présenter de plainte cognitive ou mnésique, d'antécédents de pathologies neurologiques ou psychiatriques ou encore de changement thymique récent. Ils ne devaient pas non plus présenter plus d'un score en dessous de 2 écart-types sur les rappels et la reconnaissance selon des normes publiées par les ECPA pour la version originale de l'épreuve (Poitrenaud et al., 2007).

Après avoir signé un consentement éclairé, chaque participant complétait la version parallèle du CVLT. Deux tranches d'âge communes à la version originale publiée ont été constituées, les 20-39 ans (N=85) et les 40-69 ans (N=35), la tranche d'âge des 70-89 ans n'ayant pas été complétée ici.

Tableau 4. Caractéristiques démographiques des participants ayant complété le CVLT parallèle

Groupe d'âge	Sexe	Effectifs	Nombre d'années de scolarité			
			Moyenne	σ	mini	max
20-39 ans	F	46	13,17	2,57	9	20
	H	39	13,77	2,53	9	18
40-69 ans	F	22	12,14	2,62	8	17
	H	13	13,15	1,99	9	17

Comparaison statistique du matériel entre les deux listes

Composition des listes entre les deux versions

A partir de données appariées (T-test pairé), les catégories composant les deux listes (A et B) entre le CVLT1 (CVLT classique) et le CVLT2 (CVLT parallèle) ne diffèrent pas significativement, ni en terme de rang ($t(5) = -.237, p = .822$), ni en terme de fréquence catégorielle ($t(5) = .773, p = .47$). Le même résultat est observé entre **(1)** les rangs des exemplaires des listes A et B, que ces listes soient considérées séparément (liste A CVLT1 appariée à liste A CVLT2 : $t(15) = 1.095, p = .29$; liste B CVLT1 appariée à liste B CVLT2 : $t(13) = -.143, p = .32$), ou conjointement (liste A + B : $t(29) = -.205, p = .84$) ; **(2)** les fréquences catégorielles des exemplaires des listes A et B, séparément (liste A CVLT1 appariée à liste A CVLT2 : $t(15) = -.528, p = .605$; liste B CVLT1 appariée à liste B CVLT2 : $t(13) = .521, p = .611$) ou conjointement (liste A + B : $t(29) = .040, p = .97$).

Composition des listes A et B de la version parallèle

L'analyse des rangs et de la fréquence des exemplaires entre la liste A et la liste B du CVLT2 converge également vers une absence de différence statistique (rang = $t(15) = .936, p = .36$; fréquence = $t(15) = .547, p = .59$).

Caractéristiques psychométriques du CVLT parallèle

Indices

Les indices choisis pour le CVLT parallèle sont conformes à ceux publiés dans la version originale (voir Manuel ECPA pour conceptions et opérationnalisations). Nous avons également choisi de mesurer des indices supplémentaires pour mieux évaluer certains processus, comme l'apprentissage (RL5 moins RL1), la récupération (RC6 moins RL6 ; RCD moins RLD), l'interférence rétroactive (RL6 moins RL5) ou proactive (RLB moins RL1), le stockage (RCD moins RC6) et les erreurs de la source (voir tableau 11).

Normalité des distributions

Afin de tester la normalité de la distribution des données, un test statistique de Shapiro-Wilk a été entrepris, selon les classes d'âge des normes ECPA publiées (20-39 ans et 40-69 ans). L'ensemble des mesures, suivent la loi normale ($p > .05$) : le Total RL1-RL5 ($W = 0.98$; $p =$

0.32), l'effet de récence ($W= 0.99$; $p= .098$) et la consistance interne ($W= 0.98$; $p= .037$) chez les 20-39 ans ; le RL1 ($W= 0.96$; $p= 0.28$), le RL2 ($W= 0.95$; $p= 0.13$), le RL3 ($W= 0.96$; $p= 0.25$), l'effet de récence ($W= 0.98$; $p= 0.85$), la consistance interne ($W= 0.95$; $p= 0.14$) et le rappel interférent ($W= 0.95$; $p= 0.12$) chez les 40-69 ans.

Effet des variables socio-démographiques

Un coefficient de corrélation de Bravais-Pearson (ou régression linéaire simple) a été appliqué pour les variables normalement distribuées, toujours selon les classes d'âge. Les données normatives des variables ne suivant pas la loi normale ont été établies en centiles et sont proposées ci-dessous en fonction des tranches d'âge, dans les tableaux 5 et 6 pour les scores de rappels et de reconnaissance, dans le tableau 7 pour les indices (organisation sémantique, sérielle, et effet de primauté) et dans les tableaux 8 et 9 pour les indices inter-scores reflétant les processus (apprentissage, interférence pro et rétroactive, récupération à court et à long terme, stockage). Les indices suivant la loi normale sont disponibles dans les tableaux 10 et 11.

Tableau 5. Données du CVLT parallèle pour les scores de rappels et de reconnaissance exprimés en centiles pour le groupe d'âge des 20-39 ans.

<i>Centiles</i>	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	RLB	RL6	RC6	RLD	RCD	RECOD
99	11,2	15	16	16	16	13	16	16	16	16	16
95	11	14	16	16	16	12	16	16	16	16	16
90	10	14	16	16	16	11	16	16	16	16	16
75	9	13	15	15	16	10	15	15	16	16	16
50	8	11	14	14	15	8	13	14	14	14	16
25	7	10	12	13	13	7	12	13	13	12	16
10	5,4	9	11	12	13	6	10	12	12	11	16
5	5	8	10	12	12	5	9,20	11	11	11	14
1	5	8	10	12	12	5	9,20	11	11	11	14

Tableau 6. Données du CVLT parallèle pour les scores de rappels et de reconnaissance exprimés en centiles pour le groupe d'âge des 40-69 ans.

<i>Centiles</i>	RL4	RL5	Total RL immédiats	RL6	RC6	RLD	RCD	RECOD
99	16	16	70	16	16	16	16	16
95	16	16	70	16	16	16	16	16
90	15,6	16	66,6	15	15,6	16	16	16
75	15	16	64	15	15	15	15	16
50	14	15	62	13	13	14	14	16
25	12	13	52,5	11	11,5	11,5	12	15
10	11	12	44,8	10	10	10	10,4	14,4
5	10	11,7	43,4	9	10	9,7	9,7	13,7
1	9,3	10,3	40	8,3	9,3	9	9	13

Tableau 7. Données du CVLT parallèle pour les indices qualitatifs exprimés en centiles pour les groupes d'âge des 20-39 ans et des 40-69 ans.

<i>Centiles</i>	<u>20-39 ans</u>			<u>40-69 ans</u>			
	% SEM	% SER	% PRIM	% SEM	% SER	% PRIM	
99	67,9	1,6	37,6	99	68,95	0	33,1
95	61,4	1,6	34,5	95	64,4	0	31,8
90	58,4	2,8	31,6	90	60,4	1,5	30,9
75	46,9	4,9	30	75	52,3	3,3	28,9
50	31,1	7,6	27,8	50	37,25	6,3	27,1
25	23,7	11,1	25,9	25	23,5	9,4	25,2
10	14,2	14,7	24,4	10	18,3	11	24
5	12,4	19,2	23,2	5	17,7	13,4	19
1	12,4	57,1	23,2	1	17,4	19,8	17,5

Tableau 8. Données du CVLT parallèle pour les indices inter-scores exprimés en centiles pour le groupe d'âge des 20-39 ans.

<i>Centiles</i>	RL5-RL1	RLB-RL1	RL6-RL5	RC6-RL6	RCD-RLD	RCD-RC6
99	10	5	1			3
95	9	4	1			2
90	9	3	0			2
75	8	2	0	0	0	1
50	7	0	-1	0	0	0
25	6	-1	-3	1	0	0
10	4,4	-2	-4	2	1	-1
5	4	-3	-4	2	1	-1
1	4	-3	-4	3	1,2	-1

Tableau 9. Données du CVLT parallèle pour les indices inter-scores exprimés en centile pour le groupe d'âge des 40-69 ans.

<i>Centiles</i>	RL5-RL1	RLB-RL1	RL6-RL5	RC6-RL6	RCD-RLD	RCD-RC6
99	10	2	0			
95	10	2	0			
90	10	2	0			
75	8,5	1	-1	0	0	
50	7	0	-1	0	0	0
25	7	-1	-2,5	1	1	0
10	5	-2	-4	2,6	1,6	-1
5	3,7	-3,3	-4	3,3	2	-1
1	2,3	-4,7	-5,3	4	2	-1

Tableau 10. Données du CVLT parallèle pour les indices exprimés en moyennes et écart-types pour le groupe d'âge des 20-39 ans et des 40-69 ans.

	<u>20-39 ans</u>		<u>40-69 ans</u>	
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type
RL1			7,09	1,92
RL2			11,03	2,31
RL3			12,43	2,12
Total RL1 à RL5	61 ,06	6,66		
% REC	26,52	2,81	26,67	3,92
% CONST	67,79	6,57	64,81	7,91
RLB			6,89	1,69

Tableau 11. Données du CVLT parallèle pour les erreurs de la source exprimées en moyennes et écart-types

	<u>20-39 ans</u>				<u>40-69 ans</u>			
	CVLT 1		CVLT2		CVLT1		CVLT2	
	Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET
Intrusions liste A dans RLB	0	0	0,02	0,15	0,11	0,33	0,03	0,17
Intrusions liste B dans RL liste A *	0,18	0,40	0,11	0,42	0,22	0,44	0,1	0,3
EDS-Rec liste A **	0,27	0,65	0,54	0,92	0,56	1,01	0,97	1,17
FR partagées liste B	0	0	0,12	0,42	0	0	0,29	0,52
FR non partagées liste B	0,11	0,33	0	0	0,11	0,33	0	0
RECOD	15,91	0,30			15,89	0,33		

* Total des intrusions de la liste B au sein des RL6, RC6, RLD et RCD

** Erreurs de la source lors de la reconnaissance (attribution d'un mot de la liste A à la liste B)

Cases grisées : Normes de la RECOD du CVLT2 disponibles en percentiles dans les tableaux 5 et 6.

Compte-tenu de la nouvelle modélisation que nous proposons pour la reconnaissance, les valeurs obtenues chez 20 participants sains avec le CVLT classique (données démographiques ci-dessous) sont également présentées dans ce tableau.

Analyse des qualités psychométriques

Equivalence entre les deux versions et validité concomitante

Les normes publiées aux ECPA fournissent des équations de régression pour un certain nombre d'indices et ne rapportent pas les inter-scores que nous intégrons dans ce travail. Nous avons donc choisi de contrôler l'équivalence entre les scores du CVLT classique et parallèle à partir des données acquises dans notre étude expérimentale. Nous avons considéré les scores obtenus chez les 20 volontaires sains ayant passé le CVLT classique et les 20 ayant passé le CVLT parallèle en première passation sans délais supplémentaires. Les caractéristiques démographiques de ces deux groupes ne diffèrent ni pour le genre (CVLT1 : 7hommes/13femmes ; CVLT2 : 10hommes/10femmes; $\chi^2 = .921$, NS), ni pour l'âge (CVLT1 : $37,80 \pm 11,02$; CVLT2 : $36,7 \pm 12,31$; $U = 186$, NS) ni pour le niveau socio-culturel (CVLT1 : $13,10 \pm 2,15$; CVLT2 : $13,15 \pm 2,08$; $U = 199$, NS).

Etant donné la non-normalité des distributions, nous avons recouru à des analyses non paramétriques (Mann-Whitney), qui n'ont montré aucune différence statistique qu'il s'agisse des scores bruts (RL1, RL2, RL3, RL4, RL5, RLB, RL6, RC6, RLD, RCD, RECOD) ou des

indices inter-scores reflétant les capacités d'apprentissage (RL5 moins RL1), de récupération (RC6 moins RL6 ; RCD moins RLD), d'interférence proactive (RLB moins RL1), rétroactive (RL6 moins RL5) et de stockage (RCD moins RC6). Ces données sont présentées dans le tableau 12.

Tableau 12. Données et comparaisons obtenues pour les deux versions du CVLT

	CVLT 1		CVLT 2		U (MW)
	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	
RL1	8,95	2,56	7,80	2,09	145,5, NS
RL2	12,00	2,68	11,40	2,04	164, NS
RL3	14,05	1,54	13,10	1,74	136, NS
RL4	14,15	1,53	13,80	1,77	179,5, NS
RL5	14,75	1,37	14,65	1,53	197,5, NS
RLB	10,10	2,86	8,60	2,01	136, NS
RL6	13,30	2,03	13,70	2,23	173, NS
RC6	14,15	1,73	14,00	2,22	196,5, NS
RLD	13,75	1,71	13,95	2,33	166, NS
RCD	14,50	1,54	14,25	2,02	196,5, NS
RECD	15,90	0,31	15,95	0,22	190, NS
RL5 minus RL1	5,80	2,07	6,85	1,93	134,5, NS
RC6 minus RL6	0,85	1,39	0,30	0,92	151, NS
RCD minus RLD	0,75	0,85	0,30	1,75	145, NS
RLB minus RL1	1,15	2,35	0,80	2,14	189, NS
RL6 minus RL5	-1,45	1,43	-0,95	1,61	154, NS
RCD minus RC6	0,35	0,88	0,25	1,94	186, NS

Analyse de la validité clinique : sensibilité du CVLT parallèle

Compte-tenu de la variabilité concernant les déficits mnésiques et leur ampleur dans la SEP, des analyses individuelles ont été conduites sur les performances au CVLT parallèle (scores de rappels et de reconnaissance) chez 15 patients présentant une SEP de forme rémittente (5 hommes/10 femmes; âge : 39,1±10,5; NSC : 12,4±2,8 années ; EDSS : 3,9±1,4 ; Evolution : 13±5,8 années). Un score <50^{ème} centile ou <1,65 écart-type selon nos normes a été considéré comme déficitaire. Parmi ces patients, 10 présentaient au moins un score déficitaire sur les 11 scores considérés, 4 présentaient entre 2 et 4 scores déficitaires, et 6 patients entre 5 et 11 scores déficitaires. Ces scores se situent entre le 1^{er} et le 50^{ème} centile, ou s'étend de -1,71 à -2,1 écart-type (selon les normes disponibles). La mise en évidence de scores déficitaires dans cette population neurologique semble attester de la sensibilité clinique du CVLT parallèle.

Analyse de la fidélité test-retest du CVLT parallèle

Un test de corrélation de Spearman a été appliqué afin d'évaluer la fidélité test-retest du CVLT parallèle auprès d'un groupe de 13 participants sains (6 femmes/7 hommes) d'un âge et d'un niveau socio-culturel moyens homogènes, respectivement de $25,2 \pm 2,76$ et de $14,2 \pm 2,51$ années. Afin d'évaluer l'effet d'apprentissage des performances entre la première et la seconde passation, un test de Wilcoxon a également été réalisé.

Les fortes corrélations significatives obtenues ($Rho > .5$) semblent refléter l'existence d'une bonne fidélité test-retest pour le CVLT parallèle. Seul le pourcentage de regroupements sériels, l'effet de récence, le RLB et les erreurs de la source ne corrélaient pas entre les deux passations. Ce résultat pourrait facilement s'expliquer. La baisse des regroupements sériels et de récence en seconde passation semblent imputables à une augmentation des regroupements catégoriels, les participants adoptant d'emblée cette stratégie (voir données du tableau 11). Le meilleur score au RLB pourrait être la conséquence d'une sensibilité normale à l'interférence proactive qui s'exprime davantage chez les participants sains lors de la première passation. Celle-ci serait également moins marquée en seconde passation en raison d'une meilleure catégorisation. Les scores référencés dans le tableau 11 (moyennes et écart-types) pour l'ensemble de ces mesures vont dans ce sens. De même, les scores de récence, de reconnaissance, ainsi que les fausses reconnaissances des catégories partagées indiquent une absence de différence significative entre les deux passations (Wilcoxon). Ces résultats sont imputables à des effets plafond, comme cela est attendu dans la population contrôle pour ces scores.

Tableau 11. Corrélations de Spearman et Wilcoxon obtenus entre le test et le retest pour le CVLT parallèle.

	Test	Retest	Spearman (R)	p	Wilcoxon (Z)	p
RL 1	8,08 ± 2,10	12,92 ± 2,25	.786	.006	-3.296	.001
RL 2	11,46 ± 1,56	14,54 ± 1,98	.574	.047	-3.17	.0015
RL 3	13,23 ± 2,09	14,69 ± 1,60	.618	.03	-2.9	.004
RL 4	14,23 ± 1,96	15,38 ± 1,12	.754	.009	-2.67	.008
RL 5	14,31 ± 1,49	15,23 ± 1,30	.779	.007	-2.67	.008
Total RL 1-RL 5	61,31 ± 7,32	72,77 ± 7,37	.812	.005	-3.296	.001
% REGR SEM	37,88 ± 14,73	59,58 ± 11,78	.712	.01	-3.23	.001
% REGR SER	7,38 ± 4,38	3,49 ± 5,60	.335	NS	-2.291	.02
% PRIM	28,06 ± 3,85	25,43 ± 1,73	.705	.01	-3.18	.001
% REC	25,74 ± 2,05	24,61 ± 2,48	-.260	NS	-.943	NS
% CONSISTANCE	67,17 ± 6,73	75,35 ± 4,99	.801	.005	-3.296	.001
RL B	7,62 ± 1,85	9,69 ± 2,98	.282	NS	-2.341	.019
RL 6	13,31 ± 2,46	15,31 ± 1,11	.743	.01	-2.934	.003
RC 6	13,77 ± 2,20	15,23 ± 1,24	.669	.02	-2.429	.015
RLD	14,23 ± 1,59	15,38 ± 1,19	.573	.047	-2.497	.01
RCD	13,85 ± 2,03	15,38 ± 0,77	.828	.004	-2.803	.005
RECOD	15,92 ± 0,28	16 ± 0,00	.893	.002	-1.34	NS
EDS-Rec liste A	0,46 ± 0,66	0,08 ± 0,28	.433	NS	-1.690	.09
FR partagées liste B	0,15 ± 0,38	0,08 ± 0,28	.661	.02	-.535	NS
FR non partagées liste B	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1.000	.0005		
FR prototypiques	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1.000	.0005		
FR neutres	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1.000	.0005		
FR phonétiques	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1.000	.0005		

II. PARTIE EXPERIMENTALE : ANALYSES DES EDS DANS LA SEP DE FORME REMITTENTE

Methodologie

Matériel

Pour chaque version du CVLT, le matériel était composé de deux listes de 16 items chacune (liste A et liste B, interférente), chacune comportant quatre catégories d'items, dont deux sont communes aux listes A et B. La tâche de reconnaissance comporte, en plus des 16 items cibles de la liste A, 20 distracteurs dont 8 mots de la liste B (4 issus des catégories partagées et 4 des catégories non partagées), 4 distracteurs prototypiques, 4 distracteurs phonétiques et 4 distracteurs neutres. Pour la version originale, le matériel correspondait à celui publié par les éditions françaises ECPA (Poitrenaud et al., 2007). Pour la version parallèle, le matériel et sa validation ont été décrits ci-avant.

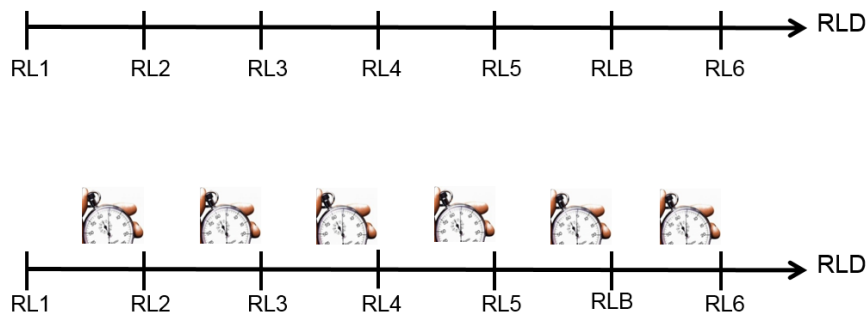
L'épreuve du SDMT (Symbol Digits Modalities Test ; Smith, 1982) a également été administrée pour évaluer la vitesse de traitement de l'information.

Procédure

La procédure d'administration du CVLT (Delis et al., 1987 ; Poitrenaud et al., 2007) inclut cinq rappels libres de la liste A (RL1 ; RL2 ; RL3 ; RL4 ; RL5) suivi du rappel libre de la liste interférente (RLB), puis de rappels libres et indicés à court terme (RL6 et RC6 respectivement) et à long terme (RLD et RCD respectivement) et enfin d'une reconnaissance différée (RECOD). Cette procédure était respectée pour les versions originale et parallèle.

Afin de contrôler la vitesse de présentation des items, les mots des deux listes (A et B) étaient enregistrés et présentés sur une bande sonore au rythme de un toutes les deux secondes. Les deux versions du CVLT (originale et parallèle) étaient administrées à deux mois d'intervalle. L'une des épreuves était administrée sans délai (condition « D-»), l'autre en insérant un délai supplémentaire entre la présentation de chacun des rappels immédiats (condition « D+ ») et après la présentation de la liste interférente.

Illustration des deux conditions d'administration.



Dans la condition D+, les délais supplémentaires étaient occupés par une tâche d'attention soutenue réalisée pendant 20 secondes (test de barrage 2 et 7 de Ruff ; Ruff & Allen, 1996) afin d'empêcher la répétition subvocale.

Pour le contrôle des effets d'ordre, un plan carré latin a été appliqué, consistant à contrebalancer l'ordre d'administration des versions du CVLT (originale / parallèle) et des conditions temporelles (avec / sans délais supplémentaires).

Population

Les participants sont ceux de notre précédente étude (Ehrlé et al., XX en préparation). Celle-ci a porté sur un groupe de 60 patients, suivis dans le service de neurologie de l'Hôpital Maison-Blanche de Reims, présentant un diagnostic de SEP de forme rémittente (SEP-RR) définie selon les critères de Polman et collaborateurs (2011). Les principaux critères d'exclusion concernaient la présence d'antécédents neurologiques, psychiatriques ou de pathologie associée pouvant altérer la cognition, ainsi que la survenue d'une poussée pendant toute la durée du protocole. Un délai d'un mois était respecté avant l'évaluation en cas d'administration de bolus de corticoïdes ainsi qu'un délai de 3 mois après une poussée. Les données des patients ont été comparées à celles de 80 volontaires sains qui ne devaient pas présenter de plainte cognitive, d'antécédents ou de pathologie neurologique ou psychiatrique. Tous les participants complétaient un consentement éclairé avant l'administration du protocole.

Résultats

Analyse statistique

La distribution des données ne respectant pas la loi normale, des tests non paramétriques ont été réalisés pour les comparaisons statistiques inter-groupes (Mann-Whitney), intra-groupes (Wilcoxon) et les corrélations (Spearman). Les analyses ont été conduites à l'aide du logiciel Statview pour Windows (SAS Institute Inc. Copyright_©1992-1998, Version 5.0). Une valeur de $p < .05$ a été définie comme seuil de significativité et seules les corrélations présentant un $Rh\hat{o} > .500$ ont été considérées.

Contrôle des facteurs expérimentaux liés au matériel sur les EDS : test-retest et CVLT1-CVLT2

De nombreux contrôles ont précédemment été réalisés sur l'ensemble du matériel (équivalence des versions, test-retest et effet des délais supplémentaires ; Ehrlé et al., en préparation).

Concernant spécifiquement les EDS, quel que soit le groupe, aucune différence significative (Wilcoxon) n'est apparue pour l'ensemble des erreurs de la source (total) entre la condition test et la condition retest (GC : $Z = -2.293$, NS ; SEP-RR : $Z = -.103$, NS), ni entre la condition d'administration du CVLT1 et celle du CVLT2 (GC : $Z = -1.005$, NS ; SEP-RR : $Z = .274$, NS). Il n'existe pas non plus de différence significative pour le genre, l'âge, le niveau socio-culturel, l'EDSS ou les années d'évolution de la maladie entre le sous-groupe de SEP-RR « avec amélioration » et le sous-groupe de SEP-RR « sans amélioration ».

Tableau 1. Caractéristiques cliniques et démographiques entre les SEP-RR « avec amélioration » et les SEP-RR « sans amélioration »

	SEP-RR avec amélioration (n=31)	SEP-RR sans amélioration (n=29)	
Ratio hommes/femmes	8 / 23	7 / 22	<i>Chi 2</i> : .022, NS
Age (années)	39,7 ± 9,2	38,8 ± 11,6	<i>Mann-Whitney</i> : U= 425, NS
Niveau socio-culturel (années)	12,4 ± 2,4	12,2 ± 3,2	U= 416.5, NS
EDSS	3,1 ± 1,7	3,3 ± 1,6	U= 405.5, NS
Années d'évolution	10,3 ± 5,7	11,2 ± 6	U= 406, NS

Analyse des EDS

Les données et résultats de ces analyses sont référés dans le Tableau 4 et les productions d'erreurs de la source illustrées dans le Graphique 1 (p XX et XX).

SEP-RR (n=60) versus GC (n=80)

Dans la condition D-, les SEP-RR produisent davantage d'erreurs de la source que le GC concernant sélectivement les mesures A-B (U= 1891.5, p= .03) et les EDS-Rec (U= 1909.5, p= .04), les différences pour BA (U= 2107.5, NS) et les EDS-Rap (U= 2138, NS) n'étant pas significatives (U= 2107.5, NS).

Ces différences se maintiennent dans la condition D+ (A-B : U= 1928, p= .047 ; EDS-Rec : U= 1932, p= .049), les autres comparaisons restant non statistiques (B-A : U= 2284, NS ; EDS-Rap : U = 2226, NS).

De plus, les patients comme les contrôles obtiennent des performances comparables entre D- et D+ en intra-groupe (SEP-RR : A-B : Z= -.554, NS ; B-A : Z= -.199, NS ; EDS-Rap : Z= -.309, NS ; EDS-Rec : Z= -.096, NS ; GC : A-B : Z= -.508, NS ; B-A : Z= -1.294, NS ; EDS-Rap : Z= -1.268, NS ; EDS-Rec : Z= -.496, NS).

Dans une précédente étude, nous avons montré qu'un sous-groupe de patients SEP-RR était susceptible de bénéficier de délais supplémentaires lors du CVLT. Ce sous-groupe, appelé « SEP-RR avec amélioration », avait pour caractéristique de présenter spontanément, avec la procédure originale de l'épreuve, un rappel libre à long-terme significativement meilleur en comparaison de leur rappel libre après interférence. Ce sous-groupe montrait un bénéfice des délais supplémentaires sur leur apprentissage et sensibilité à l'interférence rétroactive.

Les analyses réalisées ici mettent en évidence des taux d'EDS anormalement élevés chez les patients SEP-RR qui ne semblent pas sensibles à la présence de délais supplémentaires. Nous nous sommes donc interrogés sur l'hypothèse d'une meilleure sensibilité à ces délais supplémentaires pour un sous-groupe de patients s'améliorant de façon significative et spontanément après délai en condition D-.

Comparaison des SEP-RR « avec amélioration » (n=31) et « sans amélioration » (n=29)

Dans la condition D-, seul le sous-groupe SEP-RR « avec amélioration » se révèle déficitaire pour les variables considérées (A-B ; B-A ; EDS-Rec), à l'exception des EDS-Rap qui n'indiquent pas de différence significative avec le GC. Dans la condition D+, seule la différence pour la mesure B-A n'est plus retrouvée entre les SEP-RR « avec amélioration » et le GP.

Le sous-groupe « sans amélioration » présente des scores comparables à ceux des contrôles dans les deux conditions expérimentales (D- et D+) et pour les quatre variables d'intérêt.

De plus, les deux sous-groupes de SEP-RR diffèrent entre eux, le sous-groupe « avec amélioration » produisant significativement plus d'EDS que celui « sans amélioration » pour les mesures A-B et EDS-Rec en D- (tendance pour B-A). Dans la condition D+, ces différences statistiques persistent pour la mesure AB ($p = .03$) et une tendance est encore retrouvée pour les EDS-Rec.

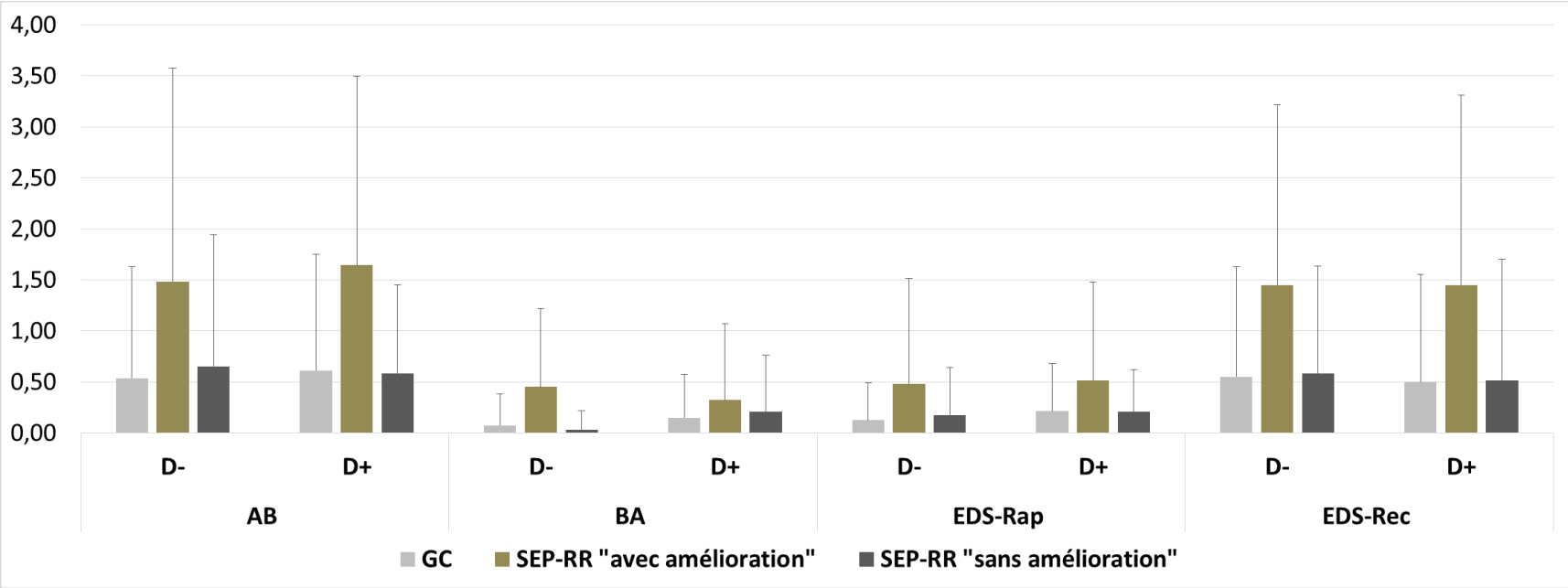
Concernant les analyses intra-groupes entre D- et D+, aucune différence statistique (Wilcoxon) n'est apparue entre les deux conditions expérimentales quels que soit la variable et le sous-groupe de SEP-RR.

Tableau 4. Données et résultats des analyses de groupe selon la condition (D- versus D+)

	GC (1)		SEP-RR (2)		SEP-RR sans amélioration (3)		SEP-RR avec amélioration (4)		MW (1) vs (2)	MW (1) vs (3)	MW (1) vs (4)	MW (3) vs (4)	W D-/D+ (3)	W D-/D+ (4)
	Moyenne	ET	Moyenne	ET	Moyenne	ET	Moyenne	ET						
D- A-B	0,54	1,09	1,08	1,79	0,66	1,29	1,48	2,10	1897.5 .03	1086 NS	805.5 .004	310 .04	-.170 NS	-.827 NS
D+ A-B	0,61	1,14	1,13	1,55	0,59	0,87	1,65	1,85	1928 .047	1115.5 NS	812.5 .005	302 .03	NS	NS
D- B-A	0,08	0,31	0,25	0,60	0,03	0,19	0,45	0,77	2107.5 NS	1127 NS	914.5 .03	318.5 .053	-1.826 NS	-.978 NS
D+ B-A	0,15	0,42	0,27	0,66	0,21	0,56	0,32	0,75	2284 NS	1139 NS	1145 NS	423.5 NS	NS	NS
D- EDS-Rap	0,13	0,37	0,33	0,82	0,17	0,47	0,48	1,03	2138 NS	1128 NS	1010 NS	379 NS	-.296 NS	-.207 NS
D+ EDS-Rap	0,21	0,47	0,37	0,76	0,21	0,41	0,52	0,96	2226.5 NS	1143.5 NS	1083 NS	397 NS	NS	NS
D- EDS Rec	0,50	1,06	1	1,63	0,52	1,18	1,45	1,86	1909.5 .04	1130 NS	779.5 .002	283.5 .01	-.245 NS	-.094 NS
D+ EDS Rec	0,55	1,08	1,03	1,52	0,59	1,05	1,45	1,77	1932 .049	1093 NS	839 .008	322 .06	NS	NS

MW : Mann-Whitney (*U*) ; *W* : Wilcoxon (*Z*).

Graphique 1. Productions d'EDS en condition D- et D+ chez le groupe contrôle et les sous-groupes de SEP-RR avec et sans amélioration.



Corrélations avec l'interférence proactive et rétroactive

L'opérationnalisation de l'interférence rétroactive au CVLT implique la comparaison du RL5 et du RL6 (dégradation d'une trace mnésique précédemment constituée en raison d'un nouvel apprentissage) tandis que l'interférence proactive implique la comparaison du RL1 et du RLB (difficultés à assimiler de nouvelles informations en raison d'un précédent apprentissage)

Etant donné l'existence d'une production excessive d'EDS A-B (erreurs de la liste B dans la liste A) et B-A (erreurs de la liste A dans la liste B) sélectives aux SEP-RR « avec amélioration », des liens corrélacionnels ont été recherchés avec l'interférence, respectivement rétroactive et proactive. Aucune corrélation significative n'est apparue en D- entre la mesure B-A et l'interférence proactive (% RLB moins RL1 ; $R = -.075$, NS). En revanche, une corrélation négative est mise en évidence chez les SEP-RR « avec amélioration » en D- entre la mesure A-B et l'interférence rétroactive ($R = -.539$, $p = .003$). Cette corrélation persiste en D+ mais s'atténue (AB : $-.417$, $p = .02$).

DISCUSSION

Considérant la composante lésionnelle de la substance blanche dans la SEP, le premier objectif de cette étude visait à documenter la production d'erreurs de la source dans cette population en comparaison de participants contrôles au CVLT. En plus de l'évaluation classique des EDS-R en reconnaissance, les intrusions et fausses reconnaissances imputables à une confusion inter-listes ont constitué des indices supplémentaires. L'analyse des performances de l'ensemble des patients SEP-RR en comparaison des contrôles indique des taux significativement plus élevés d'EDS A-B (items de la liste B attribués à la liste A) ainsi que celles produites sélectivement en reconnaissance (EDS-Rec). Ce résultat est conforme à notre première hypothèse postulant l'existence d'une altération de la mémoire de la source dans la SEP. Cette amnésie de la source est compatible avec les travaux en imagerie de diffusion ayant rapporté un lien entre ces capacités et la substance blanche chez le participant sain (Glisky et al., 2001 ; Duarte et al., 2005 ; Prull et al., 2006).

Ils soulignent d'autre part l'importance d'évaluer la mémoire de la source dans la SEP, au regard des indices rapportés en reconnaissance (EDS-Rec). Ces indices concernent les erreurs d'attribution d'items de la liste A à la liste B mais également les fausses-reconnaissances des items de la liste B. Il apparaît donc utile d'employer des consignes qui permettent de mettre en

évidence ces erreurs en les dissociant des non-reconnaissances. Cette adaptation est aujourd'hui rendue possible par la modification paradigmatique que nous avons apportée pour le CVLT parallèle et classique (données chez le participant sain présentées dans la Partie I). A l'inverse, nos résultats, non significatifs pour les EDS-Rap entre nos patients et le groupe contrôle suggèrent que les intrusions liées à une confusion inter-listes seules ne représentent pas des marqueurs suffisants pour qu'un déficit de mémoire de la source puisse s'exprimer chez nos patients. Leur spécificité en comparaison d'intrusions de mots étrangers au matériel, nous semble toutefois intéressante pour constituer des indices complémentaires tels que nous l'avons appliqué pour les mesures B-A et A-B.

Le second objectif de ce travail s'inscrit dans le prolongement d'une précédente étude ayant démontré le bénéfice mnésique de délais supplémentaires au CVLT chez des patients SEP présentant une amélioration atypique à long terme (Ehrlé et al., XX en préparation). Alors que nous avons mis en évidence ce bénéfice des délais supplémentaires sur les taux de rappels lors de l'apprentissage et le rappel après interférence, nous nous sommes ici posé la question d'un avantage pour les EDS. Conformément à nos attentes, les patients SEP-RR « avec amélioration » se sont révélés plus touchés que les SEP-RR « sans amélioration », ces derniers ne se distinguant pas des contrôles. Toutefois, contrairement à ce qui était prédit, aucun bénéfice des délais supplémentaires n'est apparu sur les taux de production d'EDS chez les patients SEP-RR avec amélioration. Ce point semble d'autant plus surprenant que ce même groupe s'est révélé sensible à cette variable pour le nombre d'items rappelés lors de l'apprentissage et du rappel après interférence. Ce résultat inattendu pourrait s'expliquer par une sensibilité temporelle différente entre ces variables. Ainsi, si la présence de délais très courts (20 secondes supplémentaires entre les rappels immédiats de CVLT) a permis d'améliorer les rappels, il est possible que la mémoire de la source nécessite un allongement temporel plus important pour qu'un bénéfice puisse s'exprimer au niveau des EDS. Alternativement, il est possible qu'un mécanisme indépendant du ralentissement soit à l'œuvre pour les EDS. Les SEP-RR « avec amélioration » semblant plus dégradées cognitivement que les SEP-RR « sans amélioration », la présence d'un nombre plus élevé d'EDS pourrait être liée à un autre facteur s'exprimant à un stade plus avancé de l'atteinte cognitive.

Enfin, seule la mesure BA ne se distingue pas de façon significative entre les SEP et le GC. Cette dernière mesure correspond à l'attribution de mots de la liste A dans la liste B et tend à

refléter une confusion inter-listes rattachée à un processus d'interférence proactive, plus souvent rapporté comme préservé dans la SEP que l'interférence rétroactive (Griffiths et al., 2005 ; Stegen et al., 2010 ; Saenz et al., 2014). Etant donné l'existence de productions excessives des mesures A-B et B-A chez les SEP-RR « avec amélioration » en D-, contrairement aux SEP-RR « sans amélioration », un lien avec l'interférence a été recherché dans ce sous-groupe. Contrairement aux erreurs B-A qui ne semblaient pas rattachées à la composante proactive, une corrélation significative a été observée tel que cela pouvait être attendu entre les erreurs A-B et la composante rétroactive.

Dans la SEP, les processus mnésiques altérés sont hétérogènes et intriqués, parfois avec d'autres fonctions cognitives telles que la VTI. La démarche du neuropsychologue auprès des patients SEP doit donc reposer sur une approche multifactorielle et adaptée au tableau cognitif du patient. Peu d'épreuves d'évaluation de la MEV, en dehors du CVLT, répondent à cette exigence. Le CVLT est donc particulièrement recommandé dans la SEP (Benedict et al., 2002 ; Stegen et al., 2010 ; Saenz et al., 2014).

Pour les besoins du protocole expérimental mis en place dans nos études, nous avons créé une version parallèle du CVLT. Les analyses des qualités psychométriques de cet outil convergent vers une bonne concordance entre les deux versions, ainsi qu'à une sensibilité clinique et une fidélité test-retest suffisantes pour constituer un outil applicable comme version équivalente de l'adaptation française du CVLT classique. Par ailleurs, si le CVLT offre de nombreuses possibilités d'interprétation fonctionnelle, l'évaluation de la mémoire de la source faisait exception. Le construit théorique de cet outil nous a permis de proposer une alternative qui consiste à adapter la consigne de la reconnaissance pour d'une part permettre d'explorer les erreurs de la source et d'autre part, de dissocier les fausses-reconnaissances (recollection) des non-reconnaissances (familiarité), pour le diagnostic différentiel avec un trouble du stockage ou de l'encodage. Nous avons également proposé de cibler la mémoire de la source en dissociant les intrusions en provenance de l'autre liste des intrusions n'appartenant à aucune des deux listes.

Conclusion

La présente étude suggère que : (1) les patients SEP-RR présentent un déficit de la mémoire de la source, (2) le recueil d'indices psychométriques pour l'évaluation de cette mémoire dans la SEP semble important et pertinent, (3) il n'existe pas de bénéfice déterminant de l'insertion de délais entre les rappels sur la production d'erreurs de la source chez les SEP-RR « avec amélioration », (4) une sensibilité accrue à l'interférence rétroactive, plus que proactive semble liée à une production excessive d'erreurs de la source (notamment A-B), (5) ces derniers éléments supposent qu'il existe des intrications entre certains déficits, ici classiquement mis en lien avec une atteinte de la substance blanche et typiques de la SEP.

Références

- Arnett, P.A. (2004). Speed of presentation influences story recall in college students and persons with multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(4), 507-523.
- Battig, W.F., & Montague, W.E. (1969). Category norms of verbal items in 56 categories: A replication and extension of the Connecticut category norms. *Journal of Experimental Psychology*, 80(3), 1-46.
- Benedict, R.H.B., Fischer, J.S., Archibald, C.J., Arnett, P.A., Beatty, W.W., Bobholz, J., ... Munschauer, F. (2002). Minimal Neuropsychological Assessment of MS patients: A consensus approach. *Clinical Neuropsychologist*, 16(3), 381-397.
- Brissart, H., Morele, E., Baumann, C., & Debouverie, M. (2012). Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patients: impairment in encoding, retrieval or both? *Neurological Sciences*, 33(5), 1117-1123.
- Chiaravalloti, N.D., & DeLuca, J. (2002). Self-generation as a means of maximizing learning in multiple sclerosis: An application of the generation effect. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 83(8), 1070-1079.
- Chiaravalloti, N.D., Demaree, H., Gaudino, E.A., & DeLuca, J. (2003). Can the repetition effect maximize learning in multiple sclerosis? *Clinical Rehabilitation*, 17(1), 58-68.
- Chiaravalloti, N.D., Balzano, J., Moore, N.B., & DeLuca, J. (2009). The Open-Trial Selective Reminding Test (OT-SRT) as a tool for the assessment of learning and memory. *The Clinical Neuropsychologist*, 23(2), 231-254.
- Chiaravalloti, N.D., Stojanovic-Radic, J., & DeLuca, J. (2013). The role of speed versus working memory in predicting learning new information in multiple sclerosis. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, 35(2), 180-191.

- Curran, T., Tepe, K.L., & Piatt, C. (2006). Event-related potential explorations of dual processes in recognition memory. *Binding in human memory: A neurocognitive approach*, 467-492.
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., & Ober, B.A. (1987). *California Verbal Learning Test - Adult version*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- DeLuca, J., Barbieri-Berger, S., & Johnson, S.K. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(2), 183-189.
- DeLuca, J., Gaudino, E.A., Diamond, B.J., Christodoulou, C., & Engel, R.A. (1998). Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(3), 376-390.
- DeLuca, J., Chelune, G.J., Tulskey, D.S., Lengenfelder, J., & Chiaravalloti, N.D. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(4), 550-562.
- Demaree, H.A., Gaudino, E.A., DeLuca, J., & Ricker, J.H. (2000). Learning impairment is associated with recall ability in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(6), 865-873.
- Drew, M. A., Starkey, N.J., & Isler, R.B. (2009). Examining the link between information processing speed and executive functioning in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(1), 47-58.
- Duarte, A., Ranganath, C., Winward, L., Hayward, D., & Knight, R.T. (2004). Dissociable neural correlates for familiarity and recollection during the encoding and retrieval of pictures. *Cognitive Brain Research*, 18(3), 255-272.
- Duarte, A., Ranganath, C., & Knight, R.T. (2005). Effects of unilateral prefrontal lesions on familiarity, recollection, and source memory. *The Journal of Neuroscience*, 25(36), 8333-8337.
- Filippi, M., & Rocca, M.A. (2008). Multiple sclerosis and allied white matter diseases. *Neurological Sciences*, 29(3), 319-322.
- Fisk, J.D., & Archibald, C.J. (2001). Limitations of the Paced Auditory Serial Addition test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(3), 363-372.
- Gaudino, E.A., Chiaravalloti, N.D., DeLuca, J., & Diamond, B.J. (2001). A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology & Behavioral Neurology*, 14(1), 32-44.
- Ge, Y., Law, M., & Grossman, R. I. (2005). Applications of diffusion tensor MR imaging in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1064(1), 202-219.

- Genova, H.M., DeLuca, J., Chiaravalloti, N., & Wylie, G. (2013). The relationship between executive functioning, processing speed, and white matter integrity in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *35*(6), 631-641.
- Glisky, E.L., Rubin, S.R., & Davidson, P.S. (2001). Source memory in older adults: An encoding or retrieval problem? *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *27*(5), 1131-1146.
- Goverover, Y., Hillary, F.G., Chiaravalloti, N., Arango-Lasprilla, J.C., & DeLuca, J. (2009). A functional application of the spacing effect to improve learning and memory in persons with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *31*(5), 513-522.
- Griffiths, S.Y., Yamamoto, A., Boudreau, V.G., Ross, L.K., Kozora, E., & Thornton, A.E. (2005). Memory interference in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *11*(6), 737-746.
- Hauser, S.L., & Goodkin, D.E. (2001). Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. *Harrison's principle of internal medicine*, *2*, 2452-2461.
- Jing Yu, H.J., Christodoulou, C., Bhise, V., Greenblatt, D., Patel, Y., Serafin, D., ... & Wagshul, M.E. (2012). Multiple white matter tract abnormalities underlie cognitive impairment in RRMS. *NeuroImage*, *59*(4), 3713-3722.
- Kennedy, K.M., & Raz, N. (2009). Aging white matter and cognition: differential effects of regional variations in diffusion properties on memory, executive functions, and speed. *Neuropsychologia*, *47*(3), 916-927.
- Langevin, S., Sauzéon, H., Taconnat, L., & Bernard, N.K. (2009). Les fausses reconnaissances induites par les paradigmes DRM, MI et tâches dérivées. *Année Psychologique*, *109*(4), 699-729.
- Leavitt, V.M., Lengenfelder, J., Moore, N.B., Chiaravalloti, N.D., & DeLuca, J. (2011). The relative contributions of processing speed and cognitive load to working memory accuracy in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *33*(5), 580-586.
- Lengenfelder, J., Bryant, D., Diamond, B.J., Kalmar, J.H., Moore, N.B., & DeLuca, J. (2006). Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *21*(3), 229-238.
- Mesaros, S., Rocca, M.A., Kacar, K., Kostic, J., Copetti, M., Stosic-Opincal, T., ... & Filippi, M. (2012). Diffusion tensor MRI tractography and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, *78*(13), 969-975.
- Messina, S., & Patti, F. (2014). Gray Matters in Multiple Sclerosis: Cognitive Impairment and Structural MRI. *Multiple Sclerosis International*, *2014*.
- Moulin, C.J., Souchay, C., & Morris, R.G. (2013). The cognitive neuropsychology of recollection. *Cortex*, *49*(6), 1445-1451.

- Müller, S., Saur, R., Greve, B., Melms, A., Hautzinger, M., Fallgatter, A.J., & Leyhe, T. (2012). Recognition performance differentiates between elderly patients in the long term course of secondary progressive multiple sclerosis and amnesic mild cognitive impairment. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(6), 799-805.
- Nolin, P. (1999). Analyses psychométriques de l'adaptation française du California Verbal Learning Test (CVLT). *Revue Québécoise*, 20(1), 43-60.
- Papadopoulou, A., Müller-Lenke, N., Naegelin, Y., Kalt, G., Bendfeldt, K., Kuster, P., ... & Penner, I.K. (2013). Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(10), 1290-1296.
- Poitrenaud, J., Deweer, B., Kalafat, M., & Van der Linden, M. (2007). *Adaptation en langue française du California Verbal Learning Test. Manuel*. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Polman, C.H., Reingold, S.C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J.A., Filippi, M., ... & Wolinsky, J.S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2), 292-302.
- Prull, M.W., Dawes, L.L.C., Martin III, A.M., Rosenberg, H.F., & Light, L.L. (2006). Recollection and familiarity in recognition memory: adult age differences and neuropsychological test correlates. *Psychology and aging*, 21(1), 107-118.
- Ruff, R.M., & Allen, C.C. (1996). *Ruff 2 and 7 Selective Attention Test professional manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Saenz, A., Bakchine, S., Stepanov, I., Omigie, D., & Ehrlé, N. (2014). Abnormal Long-Term Episodic Memory Profiles in Multiple Sclerosis? *Journal of Multiple Sclerosis*, 1(1), 105.
- Smith, A. (1982). *Symbol Digits Modalities Test*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Stegen, S., Stepanov, I., Cookfair, D., Schwartz, E., Hojnacki, D., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R.H.B. (2010). Validity of the California Verbal Learning Test-II in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 24(2), 189-202.
- Sumowski, J.F., Chiaravalloti, N., & DeLuca, J. (2010). Retrieval practice improves memory in multiple sclerosis: clinical application of the testing effect. *Neuropsychology*, 24(2), 267-272.
- Takeuchi, H., Taki, Y., Sassa, Y., Hashizume, H., Sekiguchi, A., Nagase, T., ... & Kawashima, R. (2012). Regional gray and white matter volume associated with Stroop interference: evidence from voxel-based morphometry. *NeuroImage*, 59(3), 2899-2907.
- Van Overschelde, J. P., Rawson, K. A., & Dunlosky, J. (2004). Category norms: An updated and expanded version of the norms. *Journal of Memory and Language*, 50(3), 289-335.

Vilberg, K. L., Moosavi, R. F., & Rugg, M.D. (2006). The relationship between electrophysiological correlates of recollection and amount of information retrieved. *Brain Research, 1122*(1), 161-170.

Yonelinas, A.P., & Parks, C.M. (2007). Receiver operating characteristics (ROCs) in recognition memory: a review. *Psychological bulletin, 133*(5), 800-832.

- DISCUSSION -

Une approche des profils cognitifs de la SEP

Ce travail de thèse a porté sur les capacités mnésiques de patients atteints de SEP. En adéquation avec notre expérience clinique, nous avons souhaité mettre l'accent sur l'hétérogénéité neuropsychologique rencontrée dans cette affection plutôt que sur des traits communs émanant d'analyses de groupes.

Cette approche, visant à identifier différents profils de mémoire épisodique à partir des processus préservés et perturbés, a présenté plusieurs avantages. Tout d'abord, nous avons pu mettre en évidence un sous-groupe de patients dont le rappel libre s'améliore spontanément après délai. A notre connaissance, ce profil n'a pas été décrit, ni dans la SEP, ni dans d'autres pathologies neurologiques. Ce point sera discuté de façon plus détaillée dans la section ci-après. Grâce à des adaptations psychométriques, incluant essentiellement le calcul d'indices complémentaires de ceux classiquement appliqués, nos travaux ont montré la prévalence élevée des atteintes multiples dans la SEP, touchant plusieurs processus en mémoire de travail et en mémoire épisodique verbale. L'approche systématique des composants impliqués en mémoire de travail selon le modèle de Baddeley nous a d'abord permis d'identifier un déficit impliquant à la fois le calepin visuo-spatial et la boucle phonologique plutôt qu'un déficit en mémoire de travail impliquant l'administrateur central (Ehrlé et al., 2014). Centrée sur les processus individuellement perturbés dans la SEP, notre première étude conduite sur la mémoire épisodique verbale (Saenz et al. 2014) indique également que le profil des perturbations mnésiques peut s'étendre à plusieurs processus. Ainsi, 50% des 52 patients inclus présentent un déficit d'encodage, 31% et 48% un déficit de récupération respectivement à court et à long terme, 42% et 56% une sensibilité excessive à l'interférence respectivement proactive et rétroactive, 23% un déficit d'apprentissage ou de stockage. Les indices supplémentaires considérés suggèrent que 44% présentent des difficultés dans l'organisation sémantique des rappels, impliquant des regroupements sériels excessifs chez 37% des patients, ainsi que des effets de primauté et de récence pathologiques chez 44% d'entre eux.

Cette façon de caractériser les fonctions supérieures permet une évaluation plus juste du fardeau occasionné par cette maladie, puisque l'existence d'un score déficitaire peut masquer la présence de plusieurs dysfonctionnements observés dans les analyses de groupe. Dans notre étude (Saenz et al., 2014), nous ne constatons en effet aucune différence significative entre le groupe des patients et celui des participants sains concernant 10 de nos mesures (Mann-Whitney). Pourtant, une prévalence s'étendant de 23 à 50% selon les scores a bien été mise en évidence au niveau individuel. Seule l'interférence rétroactive diffère statistiquement lors des analyses de groupe,

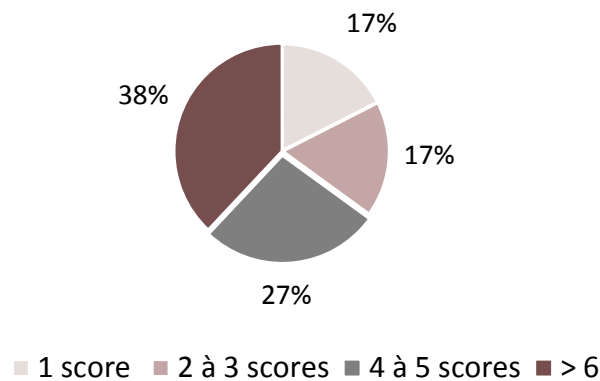
en cohérence avec une prévalence qui apparaît comme la plus élevée (56%). Des études de groupe antérieures ont déjà souligné l'existence d'importantes variations au sein des performances mnésiques des patients SEP (Fischer, 1988 ; Beatty et al., 1996 ; Defer et al., 2006). Différents profils ont ainsi pu être distingués.

Parmi ces études, Fischer (1988) a identifié, à partir d'analyses en clusters, trois sous-groupes de patients avec le WMS-R : un premier (20%) présentait une perturbation importante en mémoire épisodique verbale, se manifestant par un déficit d'apprentissage et en mémoire à long terme accompagnée de troubles de la mémoire à court terme ; le second (56%) présentait un déficit modéré pour l'apprentissage et la mémoire à long terme, en présence d'une mémoire à court terme préservée ; un dernier (24%) des performances non déficitaires. Par ailleurs, Beatty et collègues (1996) ont administré l'épreuve du SRT à 99 patients atteints de SEP. En comparaison des sujets sains, le groupe des patients montrait des scores pathologiques pour toutes les mesures de l'épreuve, à l'exception de la reconnaissance. Néanmoins, après une étude des performances individuelles, les auteurs ont pu définir trois sous-groupes de patients en fonction de l'ampleur des perturbations : tandis qu'un sous-groupe ne présentait aucune altération, un second révélait des déficits dans l'« acquisition » et la récupération d'informations et un dernier une altération sélective mais plus importante des capacités de récupération. Enfin, Defer et collaborateurs (2006) rapportent que 70 % des patients présentent au moins un score déficitaire au CVLT, 32 % présentent 2 à 5 sous-scores déficitaires, et 13% une perturbation plus globale du CVLT. Les auteurs ne font néanmoins un lien avec les processus qu'au niveau du groupe total, évoquant un déficit d'encodage et de récupération chez 69% des patients, sans en préciser les comorbidités (proportion de patients avec une atteinte conjointe ou isolée).

En accord avec les travaux précédemment discutés, les profils mnésiques que nous avons obtenus dans la SEP soulignent une certaine hétérogénéité. Notre analyse des performances individuelles (Saenz et al. 2014) suggère de plus la prévalence élevée des comorbidités mnésiques. Basée sur le calcul de 11 indices censés refléter différents processus, nous avons mis en évidence que 17% des 52 patients inclus présentent un score déficitaire au CVLT, 17% sont déficitaires à 2 ou 3 scores, 27% à 4 ou 5 scores et 38% à 6 ou plus.

Notre prévalence (au moins un score déficitaire chez tous les patients, 100%) est plus élevée que celle précédemment rapportée pour le CVLT (70%, Defer et al., 2006). Cette différence semble imputable à la sensibilité des indices. Cette dernière étude rapporte 4 scores en rapport avec des processus (11 scores dans notre étude). L'interférence proactive et rétroactive, qui par

exemple est fréquemment touchée dans la SEP (Griffiths et al., 2005 ; Stegen et al., 2010 ; Saenz et al., 2014), n'est pas rapportée dans l'étude de Defer et collaborateurs (2006).



Prévalences des déficits sur les 11 scores considérés dans l'étude 1 (Saenz et al., 2014).

Ainsi, la prévalence des atteintes mnésiques dans la SEP entre les études ayant distingué différents processus, reste difficile à comparer, une majorité de travaux ne considérant que peu de processus et/ou négligeant les comorbidités mnésiques (Bensa et al., 2006 ; Defer et al., 2006 ; Baumstarck et al., 2012 ; Brissart et al., 2012). Il importe de sensibiliser les chercheurs et les cliniciens à une analyse plus fine des capacités cognitives de la SEP de façon à disposer d'un portrait plus fiable des troubles neuropsychologiques associés à cette pathologie.

Dans la continuité de notre précédent objectif se pose la question de tableaux cognitifs différentiels rencontrés entre les formes de SEP. Il est classique de considérer une prévalence plus élevée des troubles de la mémoire épisodique dans les formes progressives par rapport aux formes rémittentes (Archibald & Fisk, 2000 ; Gaudino et al., 2001 ; Benedict et al., 2006 ; Defer et al., 2006 ; Drake et al., 2006). Rappelons cependant que plusieurs études indiquent par ailleurs une hétérogénéité des déficits au sein d'une même forme clinique (Rao et al., 1984 ; Fink et al., 2010), ce qui suggère à nouveau la nécessité d'analyser précisément le fonctionnement intellectuel. Nous n'avons pu aborder ce point ici. Deux de nos travaux ont impliqué exclusivement des sous-types rémittents (Saenz et al., 2014 ; Ehrlé et al., en préparation). Une analyse rétrospective (Saenz et al., 2014) concernait des formes évolutives variées de SEP (formes progressives primaires ou secondaires, avec une majorité de formes rémittentes représentant 80% des patients de ce travail). La proportion de formes progressives était malheureusement insuffisante pour documenter d'éventuelles différences mnésiques entre

les formes de SEP. Ce point devra être considéré dans les recherches à venir. La mise en place actuellement d'une étude multicentrique nationale à l'initiative du CHU de Bordeaux ("Brief Computerized Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis (BCCAMS) : Etude BICAFMS », Pr. Bruno Brochet) devrait permettre de répondre à cette question. La version originale ainsi que notre version parallèle du CVLT ont été incluses à cette étude afin de valider une version francophone de la Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS ; Benedict et al., 2002, batterie cognitive destinée à la SEP) qui consistera à comparer les performances de 50 formes rémittentes, 50 formes progressives primaires et 50 formes secondairement progressives.

Par ailleurs, si les travaux d'imagerie cérébrale mettent à la disposition des chercheurs et des cliniciens des méthodes de plus en plus sophistiquées d'imagerie cérébrale anatomique, fonctionnelles ou de diffusion, cette progression n'est malheureusement pas constatée pour les tests cognitifs qui restent pour la plupart anciens. Il importe donc d'adapter et/ou de créer de nouvelles épreuves pour évaluer plus finement la mémoire et améliorer ainsi l'exploration anatomo-fonctionnelle, selon les différentes formes de SEP et leur stade évolutif.

En somme, nos travaux soulignent l'intérêt d'effectuer des analyses individuelles qui (1) s'appuient sur des mesures reflétant davantage les processus (dont nous discuterons ultérieurement), (2) renseignent sur l'existence de comorbidités et (3) distinguent les différentes formes de SEP. Cette démarche semble primordiale pour rendre compte de la diversité des profils neuropsychologiques dans la SEP fréquemment sous-estimée dans la littérature. Ce biais semble principalement imputable à une propension à appliquer à la SEP des approches issues d'études qui ont antérieurement montré leur intérêt au sein des pathologies neurodégénératives du sujet âgé (par exemple dans la maladie d'Alzheimer). Dans ces pathologies cependant, nous sommes capables d'identifier des tableaux cognitifs relativement homogènes, en lien avec l'atteinte cérébrale de certaines régions cérébrales spécifiques (comme ce peut être le cas des « profils hippocampiques » dans la maladie d'Alzheimer, ou des « profils cortico-sous-cortico frontaux » dans la maladie de Parkinson). Ces patterns cognitifs clairement identifiés contribuent ainsi à l'orientation du diagnostic de ces pathologies dégénératives. En revanche dans la SEP, les nombreuses manifestations (cliniques et lésionnelles) induisent une grande hétérogénéité des profils au sein même de cette affection, y compris dans une même forme de SEP. Cette hétérogénéité justifie l'application de méthodes neuropsychologiques plus proches de celles mises en œuvre pour l'étude des patients traumatisés crâniens ou vasculaires, à la fois

pour documenter précisément les profils rencontrés et mieux comprendre leur évolution. Ce dernier point sera très important à développer pour le pronostic cognitif des patients SEP.

Concernant le gène cognitive, il importe de pouvoir appliquer des analyses individuelles par processus pour mieux évaluer le retentissement de la SEP sur la mémoire. Cette étape est également indispensable pour optimiser la prise en charge des patients. Cette vigilance méthodologique est applicable à l'évaluation cognitive plus générale. Ainsi, nos travaux portant sur la mémoire de travail et sur la mémoire épisodique verbale illustrent bien l'intérêt de dissocier les composants inhérents à une fonction cognitive.

Une approche par processus

Dans l'ensemble, le soin que nous avons apporté à l'opérationnalisation des processus semble peu fréquent dans la littérature sur la SEP. En effet, notre revue de la littérature sur la mémoire épisodique verbale dans cette pathologie (Saenz et al., soumis) montre que la notion de processus mnésique ne s'accompagne pas d'opérationnalisations claires, un même terme pouvant recouvrir différents concepts. Si nous prenons l'exemple du CVLT, il en est ainsi de (1) l'encodage, qui peut être opérationnalisé à partir des cinq premiers rappels immédiats (DeLuca et al., 1994 ; Fink et al., 2010 ; Gaudino et al., 2010 ; Kiy et al., 2011) ou du premier rappel libre (Grant et al., 1984 ; Godoy et al., 1996 ; Diamond et al., 1997 ; Johnson et al., 1998 ; Faglioni et al., 2000 ; Fuso et al., 2010 ; Saenz et al., 2014 ; Ehrlé et al., en préparation) ou encore du contraste entre la reconnaissance et les rappels libres (Thornton & Raz, 1997 ; Marié & Defer, 2001 ; Defer et al., 2006) ; (2) de l'apprentissage évalué au cours des cinq premiers rappels immédiats (Total : Stegen et al., 2010 / RL5 moins RL1 : Panou et al., 2009 ; Saenz et al., 2014 ; Ehrlé et al., en préparation / Mesure « learning slope » : Stegen et al., 2010 ; Koven et al., 2013) ; (3) de la récupération qui est estimée par le contraste entre la reconnaissance et les rappels libres (Rao et al., 1989 ; Jennekens-Schinkel et al., 1990 ; Armstrong et al., 1996 ; Zakzanis, 2000 ; Fink et al., 2010 ; Kiy et al., 2011 ; Müller et al., 2012), ou par le contraste entre les rappels libres et les rappels indicés (Minden et al., 1990 ; Beatty et al., 1996 ; Drake et al., 2006 ; Brissart et al., 2012 ; Saenz et al., 2014 ; Ehrlé et al., en préparation) ; (4) du stockage évalué par le rappel libre et/ou la reconnaissance différencié(s) (Minden et al., 1990 ; Rao et al., 1993 ; De Luca et al., 1994 ; 1998 ; Armstrong et al., 1996 ; Demaree et al., 2000 ; Gaudino et al., 2001 ; Brissart et al., 2012 ; Müller et al., 2012) ou selon la courbe d'oubli avant et après délai (Rao et al., 1989 ; Drake et al., 2006 ; Kiy et al., 2011 ;

Saenz et al., 2014 ; Ehrlé et al., en préparation). La liste n'est pas exhaustive mais ces exemples permettent de constater qu'un processus peut non seulement être opérationnalisé par des mesures différentes, mais qu'une même mesure peut sous-tendre plusieurs processus. C'est par exemple le cas des mesures sur les cinq premiers rappels immédiats (moyennes, totaux ou différence entre le premier et le cinquième rappel), qui sont tantôt employées pour évaluer l'encodage, tantôt l'apprentissage. Une même étude peut également utiliser le contraste entre les rappels libres et la reconnaissance pour évaluer à la fois l'encodage et la récupération. La présence de rappels libres déficitaires avec une reconnaissance normale tend à être interprétée en faveur d'un déficit de la récupération, tandis que des troubles de l'encodage sont envisagés quand il existe une reconnaissance associée pathologique. Cette approche restreint l'émergence d'atteinte simultanée de plusieurs processus, puisqu'un trouble d'encodage mis en évidence par cette opérationnalisation peut masquer un déficit de récupération.

La démarche consistant à rattacher une mesure isolée à un processus permettrait d'éviter cet écueil. Cette précaution conceptuelle nous a permis ici de souligner la diversité des atteintes rencontrées dans la SEP (Ehrlé et al., 2014 ; Saenz et al., en préparation). Par ailleurs, plusieurs résultats originaux semblent découler de cette approche cognitive. Nous avons tout d'abord pu décrire un profil d'amélioration atypique après délai chez une grande partie des patients SEP. Ce profil semble correspondre à une réalité clinique puisqu'il a été retrouvé, avec la même prévalence d'environ 1/2, dans deux de nos études (48% des patients présentant des formes de SEP variées, Saenz et al., 2014 ; 52% des patients de forme rémittente, Ehrlé et al., en préparation). Cette amélioration spontanée, à notre connaissance inédite dans la SEP et les autres affections neurologiques, pourrait constituer un marqueur de la substance blanche. D'autres travaux devront être réalisés pour tester cette hypothèse en examinant, par exemple, d'autres pathologies impliquant également la substance blanche. Par ailleurs, des travaux explorant d'éventuels liens entre ce trouble et le substrat cérébral dans la SEP pourront être entrepris dans la même intention.

Un deuxième résultat important émergeant de notre approche cognitive concerne les erreurs de la source. Une contribution de la substance blanche a été décrite pour cette sémologie mnésique (Glisky et al., 2001 ; Yonelinas, 2002 ; Duarte et al., 2005 ; Prull et al., 2006 ; Swick et al., 2006), mais leur exploration semble avoir été négligée jusqu'à présent dans la SEP. Sa prévalence devra être comparée à celle obtenue dans d'autres pathologies neurologiques pour évaluer sa pertinence comme autre marqueur cognitif potentiel des lésions de la substance blanche.

Un troisième résultat, négatif cette fois, mérite d'être discuté. Il s'agit de l'existence de faux positifs (diagnostics positifs erronés de troubles) concernant l'atteinte de certains processus, relevant de la mémoire de travail ou de la mémoire épisodique. Les troubles de la mémoire de travail notamment sont consensuellement rapportés comme étant perturbés dans la SEP (Brissart et al., 2012 pour revue ; Kollndorfer et al., 2013 ; Ruet et al., 2013 ; Ehrlé et al., 2014), ceci donnant lieu à des rééducations essentiellement axées sur le versant exécutif de cette forme de mémoire. Notre étude sur la mémoire de travail, approchée théoriquement avec le modèle de Baddeley et Hitch (2000), montre néanmoins la relative préservation de l'administrateur central. Ce point est important en termes de coûts de santé publique. De nombreux ateliers de stimulation cognitive des patients SEP voient actuellement le jour en France. Il importe que soient stimulés ou rééduqués les processus cognitifs réellement perturbés et que des séances d'entraînement des stratégies mnésiques ne soient pas appliquées sans arguments cliniques les justifiant. Nos résultats supposent une relative préservation des processus exécutifs en mémoire de travail, processus pourtant fréquemment travaillé lors de ces ateliers.

Enfin, un quatrième résultat, non décrit dans nos articles, concerne l'étiologie des troubles de la récupération en mémoire épisodique verbale. Dans l'étude où nous avons testé l'effet de délais supplémentaires insérés entre les rappels sur les performances obtenues au CVLT (Ehrlé et al., en préparation), un déficit sélectif du rappel libre à court terme, initialement interprété comme un trouble de la récupération, a été documenté chez 83% des patients. De façon inattendue, celui-ci s'est normalisé pour 58% d'entre eux en présence de délais supplémentaires entre les rappels immédiats. Le lien entre ce processus et la vitesse de traitement de l'information mérite d'être mieux compris lors de travaux ultérieurs.

Parmi les domaines susceptibles de bénéficier d'une meilleure opérationnalisation des processus mnésiques figure la recherche en imagerie cérébrale. Jusqu'à présent, les données d'IRM (morphologique ou tractographique : Sperling et al., 2001 ; Randolph et al., 2005 ; Benedict et al., 2008 ; Sicotte et al., 2008 ; Fink et al., 2010; fonctionnelle : Mainero et al., 2004 ; Bobholz et al., 2006) sont principalement issues de travaux ayant cherché des liens entre neuro-anatomie et performances mnésiques à partir de scores isolés lors de rappels de listes ou de paires associées. Pour les études ayant utilisé le CVLT, la considération du total des cinq rappels immédiats et du rappel différé est la plus fréquente (Randolph et al., 2005 ; Benedict et al., 2008 ; Fink et al., 2010). Les processus ont rarement été considérés dans les analyses (Bobholz et al., 2006 ; Fink et al., 2010). Dans le cadre d'une recherche en IRMf, Bobholz et collègues

(2006) ont appliqué une tâche spécifique avec une phase d'encodage et de rappel de 60 mots à mémoriser. La seconde étude a également ciblé les processus (Fink et al., 2010). Toutefois, celle-ci traduit bien les lacunes existantes pour opérationnaliser les processus. La moyenne des cinq rappels immédiats au CVLT illustre selon les auteurs l'encodage, alors que cette mesure sollicite par ailleurs des capacités d'apprentissage et de récupération. Impliquant également d'autres processus, la mesure de l'interférence rétroactive était retenue comme mesure de la consolidation. A l'heure où la discussion des rôles respectifs de la substance blanche et du cortex domine les travaux d'imagerie de la SEP, il importe de progresser dans la conceptualisation du fonctionnement cognitif de ces patients pour que la qualité des données comportementales soit à la hauteur de ces nouvelles techniques d'analyse et permettent des conclusions neuro-anatomiques fonctionnelles fiables.

Les plus grands bénéficiaires de cette analyse cognitive par processus devraient être, dès à présent, les patients SEP eux-mêmes. L'exploration des capacités de stockage à travers l'évolution de leurs performances entre le dernier rappel libre immédiat et le rappel libre différé nous a offert la possibilité d'identifier trois sous-groupes de patients selon leur profil d'évolution à long terme (Saenz et al., 2014 ; Ehrlé et al., en préparation): l'un présentait une perte d'informations après délai (23% et 17%), le second une stabilité des performances entre les deux conditions (28% et 32%) et le dernier, une amélioration après délai (48% et 52%). Cette hétérogénéité semble se rencontrer pour la plus grande partie des processus. Pour la prise en charge clinique, cela signifie qu'un examen détaillé et considérant un maximum de processus doit être appliqué pour le cas individuel. Ceci n'exclut pas la possibilité de constituer des prises en charge de groupe, plus adaptées aux contraintes économiques que les prises en charge individuelles. Ceci suppose cependant d'avoir contrôlé préalablement les processus préservés et perturbés pour participer à ces ateliers selon les profils d'atteintes. Ethiquement, cet aspect est également très important dans la mesure où les patients demandeurs de prise en charge cognitive sont le plus souvent ceux qui conservent une activité professionnelle. Compte tenu de leur fatigue chronique et du fardeau occasionné par les troubles moteurs, sensitifs et sphinctériens, il importe d'optimiser pour eux ces séances et qu'ils puissent être soumis à des thérapies cognitives adaptées à leurs besoins.

En somme, il existe une réelle nécessité de clarifier les conceptualisations et opérationnalisations des processus étudiés dans la SEP. C'est probablement en raison d'une variabilité principalement conceptuelle et méthodologique qu'il n'existe aujourd'hui aucun réel

consensus sur la nature des dysfonctionnements mnésiques dans la SEP. Cette remarque peut probablement se généraliser à l'ensemble des fonctions supérieures. L'absence de cadre expérimental contrôlé explique l'insuffisance des données dans ce domaine, ce qui a une incidence certaine sur la démarche clinique mise en œuvre pour les patients. Les résultats de recherche neuropsychologique clinique présentent l'intérêt majeur de pouvoir orienter et donc améliorer cette prise en charge rééducative des patients par une meilleure connaissance des difficultés rencontrées. De même, ces travaux devraient avoir une incidence sur notre compréhension du substrat anatomique supportant ces processus.

Contributions psychométriques

Les techniques psychométriques consistent à associer une mesure à un fonctionnement. La question de l'opérationnalisation de ce fonctionnement doit donc être au cœur des préoccupations expérimentales et cliniques. Cette réflexion reste trop souvent occultée. Concernant les outils cliniques standard, les articles rapportent souvent de façon très lacunaire les scores issus d'épreuves de mémoire, en ne considérant qu'un nombre très limité d'indices parmi ceux qui sont disponibles. Les critères de sélection de ces indices ne semblent pas liés à une analyse cognitive et restent majoritairement obscurs. De plus, ces outils représentent des choix théoriques et conceptuels reflétant l'avancée des connaissances au moment de la création de l'épreuve. Ceci suppose que des aménagements paradigmatiques puissent être possibles pour qu'un maximum de troubles puisse être mis en évidence. Ces améliorations psychométriques ont occupé une place centrale dans cette série de travaux. Nous nous sommes focalisées sur une épreuve, le CVLT, dont la version originale évalue un grand nombre d'indices en mémoire épisodique verbale. Dans la SEP, le CVLT constitue un outil adapté à la pathologie, pour la richesse de ses indices mais également pour son niveau d'exigence dans une population neurologique souvent jeune (Benedict et al., 2006), permettant d'éviter les effets plafond d'épreuves plus faciles, comme le RI/RL16. Les performances du CVLT peuvent être analysées par des indices calculés à partir des scores bruts mais également par des mesures d'indices supplémentaires (Poitrenaud et al., 2007), concernant les regroupements sémantiques (tendance des sujets à donner leurs réponses en groupant les items par catégories) et sériels (tendance des patients à donner leurs réponses dans le même ordre que celui de présentation), la consistance entre les rappels (constance des mots rappelés entre les essais successifs immédiats), la pente d'apprentissage et le taux de discriminabilité (capacité du patient à séparer les items cibles des distracteurs lors de la tâche de reconnaissance). Le CVLT est donc un outil qui permet d'obtenir

de nombreux scores, tout en contrôlant et dissociant les différents processus. En revanche, il n'est pas proposé pour cette version française de normes reflétant ces processus. Seules des formules de calcul sont énumérées, sous l'appellation « pourcentages de changement » sans lien direct avec des processus spécifiques. Parmi ces formules, nous avons retrouvé celle qui correspond à l'interférence proactive et rétroactive ainsi qu'à la récupération. Nous proposons donc, et ce point nous semble important dans la perspective d'améliorer la sensibilité de nos indices, des méthodes de cotation « inter-scores bruts » qui évalue la sensibilité à l'interférence proactive (difficultés à assimiler de nouvelles informations en raison d'un précédent apprentissage) et rétroactive (rappel déficitaire après la liste interférente, en présence d'un dernier rappel correct avant interférence), la récupération (différence entre le rappel libre et le rappel indicé) mais également de façon novatrice, l'apprentissage (différence entre le cinquième et le premier rappel) et la rétention à long terme (différence entre les rappels totaux avant et après délai).

Par ailleurs, la principale plus-value du CVLT concerne l'intégration d'une liste interférente qui, outre les effets de sensibilité à cette interférence, peut permettre de documenter la mémoire de la source. La modélisation actuelle des consignes et des cotations de la reconnaissance du CVLT classique ne considère pas ce second avantage, la consigne de reconnaissance ne documentant que les réponses « oui / non ». Or, il peut paraître intéressant pour un item non identifié de pouvoir préciser s'il s'agit d'une erreur de la source (item de la liste A affecté à tort à la liste B et réciproquement) ou d'un oubli de l'item (item considéré comme n'appartenant à aucune des deux listes). Nous avons donc adapté la consigne de reconnaissance et calculé de nouveaux indices évaluables grâce à cette modification. Cette thèse permet d'intégrer cette documentation de la mémoire de la source aux données normatives, que nous avons évaluées pour le CVLT original et créées pour le CVLT parallèle. Outre les erreurs recueillies en reconnaissance, nous proposons également d'enrichir ces analyses par des mesures considérant les intrusions produites lors des rappels lorsque celles-ci correspondent à des confusions inter-listes et non à des productions étrangères aux deux listes apprises (Saenz et al., en préparation).

En plus de l'ajout d'indices à une épreuve préexistante, notre travail a également permis de créer et valider une version parallèle du CVLT, afin de ne pas biaiser l'évaluation de certains processus par des effets test-retest. Celui-ci offre un outil qui permet un contrôle des mêmes processus que le CVLT original, ainsi que nos indices supplémentaires. Cet outil présente un intérêt clinique et scientifique, dans le cadre d'un bilan clinique comparatif ou dans le cadre

d'études expérimentales nécessitant la comparaison de profils de mémoire en faisant varier une variable indépendante. La possibilité de disposer d'un retest non biaisé est importante pour la SEP, le CVLT étant actuellement l'outil le plus fréquemment appliqué dans cette pathologie. Il fait notamment partie de batteries destinées à la pathologie, que sont la MACFIMS (Benedict et al., 2002) et sa version courte, la BICAMS (*Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*, Langdon et al., 2012). Outre ses applications dans la SEP, le CVLT parallèle est susceptible d'être administré à d'autres pathologies neurologiques nécessitant un bilan comparatif (évaluation des bénéficiaires d'une prise en charge cognitive, documentation du profil évolutif d'une pathologie dégénérative, bilan post-chirurgical d'une épilepsie ou d'une tumeur,...).

Spécificités cognitives de la SEP ?

L'expérience clinique suggère des spécificités cognitives dans la SEP. Comparativement à la plupart des pathologies neurologiques, il existe dans la SEP une altération de la substance blanche qui pourrait contribuer à l'émergence des déficits cognitifs observés reflétant l'atteinte de la myéline. Le retentissement sur le plan cognitif de lésions de la substance blanche reste mal caractérisé. Des corrélations neuro-anatomiques conduites chez le volontaire sain et/ou chez des patients présentant une SEP ont toutefois rapporté un lien entre la substance blanche et (1) la mémoire de travail (sujets sains : Kennedy & Raz, 2009 ; Charlton et al., 2010 ; SEP : My-Van Au Duong et al., 2005 ; Sanfilipo et al., 2006 ; Covey et al., 2011 ; Jing Yu et al., 2012) ; (2) la vitesse de traitement de l'information (sujets sains : Ylikoski et al., 1993 ; Gunning-Dixon et al., 2009 ; Kennedy & Raz, 2009 ; Papp et al., 2014 ; SEP : Sanfilipo et al., 2006 ; Jing Yu et al. 2012 ; Genova et al., 2013 ; Papadopoulou et al., 2013) ; (3) les capacités de recollection se manifestant éventuellement par des erreurs de la source (sujets sains : Glisky et al., 2001 ; Yonelinas, 2002 ; Duarte et al., 2005 ; Prull et al., 2006 ; Swick et al., 2006) ; (4) la sensibilité à l'interférence essentiellement évaluée par le Stroop, sans qu'un lien ait déjà été établi entre cette sensibilité et la mémoire épisodique verbale (sujets sains : Takeuchi et al., 2012 / SEP : Genova et al., 2013). A notre connaissance, seule l'association entre la substance blanche et la mémoire de la source n'a pas encore été explorée dans la SEP. Il en est de même sur le plan neuropsychologique, où la production pathologique d'erreurs de la source dans cette affection n'aurait pas non plus été documentée en dehors de ce travail de thèse (Saenz et al., en préparation).

Si le ralentissement de la vitesse de traitement de l'information, ainsi que les dysfonctionnements exécutifs et mnésiques sont souvent cités comme perturbés dans la SEP, il semble nécessaire de disposer de marqueurs cognitifs plus spécifiques de cette affection. C'est ce que nous avons tenté de mettre en place lors de ce travail de thèse en nous focalisant sur les liens entre vitesse de traitement et mémoire épisodique. De précédents travaux avaient déjà révélé un impact de la vitesse de traitement sur la cognition. En effet, des intrications importantes entre cette lenteur et d'autres troubles cognitifs ont été suggérées, concernant notamment les fonctions exécutives (Lengenfelder et al., 2006 ; Drew et al., 2009 ; Leavitt et al., 2011 ; 2014). En lien avec nos travaux, certaines études mettent en évidence un lien entre le ralentissement et la mémoire épisodique verbale (à partir de corrélations : Fisk & Archibald 2001 ; Gaudino et al., 2001 ; Chiaravalloti et al., 2002 ; 2003 ; Arnett, 2004 ; DeLuca et al., 2004 ; Brissart et al., 2012 ; Müller et al., 2012 ; Chiaravalloti et al., 2013 ; Saenz et al., 2014 ; ou de procédures expérimentales manipulant une dimension temporelle : DeLuca et al., 1994 ; 1998 ; Demaree et al., 2000 ; Gaudino et al., 2001 ; Chiaravalloti et al., 2003 ; 2009 ; 2013 ; Arnett, 2004 ; Goverover et al., 2009 ; Sumowski et al., 2010).

Au début de cette thèse, notre expérience clinique témoignait déjà d'un probable retentissement du ralentissement cognitif sur la mémoire épisodique dans la SEP. En effet, nous avons observé qu'une forte proportion de patients vus en consultation neuropsychologique, présentait une amélioration atypique de leur rappel après délai lors d'épreuves évaluant la mémoire épisodique. Cette amélioration spontanée n'est pas spécifique au CVLT puisqu'elle semble s'étendre, selon notre expérience clinique, à d'autres tests, utilisant un matériel verbal (RL/RI-16) ou visuo-spatial (figure complexe de Rey). Les résultats encourageants obtenus ici pour le CVLT suggèrent que ce résultat pourrait se généraliser à d'autres tests.

L'amélioration spontanée des performances observée après un délai de 20 minutes, nous a conduit à proposer une autre interprétation pour expliquer la sensibilité aux paramètres chronométriques qui caractérise cette population clinique. Nos travaux ont effectivement montré des corrélations négatives entre cette amélioration et une mesure du ralentissement (épreuve du SDMT) d'une part, et une interférence rétroactive d'autre part, dont on connaît le lien avec une altération de la substance blanche. Nous avons donc émis l'hypothèse que des délais supplémentaires pourraient avoir un impact positif sur les performances de mémoire épisodique verbale de ces patients. Ce bénéfice a été mis en lumière grâce à une seconde étude (Ehrlé et al., en préparation) dans laquelle nous avons pu mettre en évidence le bénéfice des délais sur différentes mesures de mémoire épisodique verbale par le CVLT. Des corrélations ont à nouveau été obtenues à partir du score d'évolution entre les deux conditions

expérimentales (avec et sans délai) et la mesure de ralentissement d'une part, ainsi qu'avec le taux d'amélioration à long terme d'autre part. L'ensemble de ces éléments conforte l'hypothèse d'un lien entre vitesse de traitement et certaines capacités en mémoire épisodique. Cette observation a également été spécifiquement corroborée par l'analyse des erreurs de la source dans la SEP (Saenz et al., en préparation).

Il est bien connu que la présence de lésions de la substance blanche, également associée au vieillissement normal, se caractérise principalement par l'installation d'une certaine lenteur liée à l'âge (Ylikoski et al., 1993 ; Gunning-Dixon et al., 2009 ; Kennedy & Raz, 2009 ; Papp et al., 2014). Afin d'approfondir cette question, nous avons exploré un éventuel impact de ce ralentissement sur la mémoire épisodique verbale dans le vieillissement normal. Un ralentissement a ainsi été mis en évidence chez un groupe de personnes âgées (de 60 à 69 ans) en comparaison d'un groupe de personnes jeunes (de 20 à 29 ans) au Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Un sous-groupe d'individus présentant le même profil atypique d'amélioration après délai a également été identifié (65%). Pour cela, le protocole que nous avons développé visant à contraster la version classique du CVLT et une version modifiée incluant des délais supplémentaires entre les rappels a de nouveau été utilisé. Aucun bénéfice des délais ajoutés ni corrélation entre le taux d'amélioration à long terme en condition classique et le SDMT n'ont été significativement retrouvés. L'interférence rétroactive corrélait néanmoins avec cette évolution à long terme. À la lumière de nos résultats, il semblerait que le ralentissement existant dans le vieillissement normal et celui dans la SEP s'expriment différemment. Il serait donc intéressant de comparer les résultats dans cette affection neurologique et dans le vieillissement normal sur différentes mesures de la vitesse de traitement pour tenter d'identifier les spécificités de la SEP.

De ce fait, une question fondamentale qui mérite d'être explorée attentivement dans les études à venir concerne la caractérisation du ralentissement cognitif de la SEP. Dans la littérature expérimentale, cette lenteur est mise en évidence à partir de procédures multi-factorielles telles que, pour les plus répandues, le *SDMT* (Grossman et al., 1994 ; Dujardin et al., 2004 ; DeLoire et al., 2005 ; Benedict et al., 2006 ; 2008 ; Bensa et al., 2006 ; Einarsson et al., 2006 ; Leavitt et al., 2014), mais également la *PASAT* (Litvan et al., 1988 ; Rao et al., 1991 ; DeLuca et al., 1993 ; DeLuca et al., 1994 ; Grossman et al., 1994 ; Snyder et al., 2001 ; Dujardin et al., 2004 ; Huijbregts et al., 2004 ; Achiron et al., 2005 ; DeLoire et al., 2005 ; Balzano, et al., 2006 ; Benedict et al., 2006 ; Santiago et al., 2007), des tâches de *temps de réaction* (Jennekens-

Shinkel et al., 1990 ; Rao et al., 1991 ; Denney et al., 2005 ; Bergendal et al., 2007 ; Reicker et al., 2007 ; Stoquart-ElSankari et al., 2010 ; Covey et al., 2011 ; Bodling et al., 2012) ou encore l'épreuve du Stroop dans laquelle un déficit d'interférence a ici été écarté (Foong et al., 1997 ; Pujol et al., 2001 ; Vitkovitch et al., 2002 ; Denney et al., 2005 ; Santiago et al., 2007 ; MacNiven et al., 2008 ; Bodling et al., 2012). Malgré un nombre considérable d'études dans le domaine, la question de la nature de ce ralentissement dont on ne sait s'il est moteur, perceptif, cognitif ou plus général, reste en suspens.

Quelques études ont entrepris de mieux définir ce ralentissement et indiquent un impact des fonctions exécutives sur la vitesse de traitement de l'information, concernant l'attention (DeSonneville et al., 2002 ; Godefroy et al., 2002 ; Stoquart-ElSankari et al., 2010) et la mémoire de travail (Lengenfelder et al., 2006 ; Drew et al., 2009). Cette lenteur augmenterait proportionnellement avec la complexité de la tâche (Archibald & Fisk, 2000 ; Parmenter et al., 2007 ; Hughes et al., 2011). Le degré d'exigence cognitive est donc susceptible de modifier les performances de vitesse de traitement. Des corrélations entre les lésions de la substance blanche et la VTI, observées uniquement quand la mémoire de travail est sollicitée, posent la question de l'influence du contrôle exécutif sur la vitesse de traitement (Covey et al., 2011).

De façon surprenante, la discussion autour de l'opérationnalisation de la vitesse de traitement n'a pas souvent été engagée dans la littérature, alors que la présence d'une lenteur dans la pathologie n'est plus à démontrer. Elle a parfois été abordée pour la PASAT, qui solliciterait davantage de composantes exécutives, notamment de MDT, que d'autres épreuves comme le SDMT (Forn et al., 2011) ou des tâches de temps de réaction (Reicker et al., 2007). Pour certains auteurs, les faibles performances à la PASAT dans la SEP résultent davantage d'une lenteur que d'un déficit de MDT (DeLuca et al., 2004 ; Forn et al., 2008). Les tâches de temps de réaction simple engageraient des mécanismes de VTI plus basiques et pourraient être considérées comme une mesure plus pure que d'autres tâches de temps de réaction, à choix forcé, demandant plus de ressources cognitives (Reicker et al., 2007). Cette mesure de temps de réaction simple a été administrée en complément du SDMT aux patients souffrant de SEP dans l'une de nos études (données non publiées, Ehrlé et al., en préparation). Ces tâches consistaient en des stimuli sonores présentés au cours de deux étapes : la première avec des intervalles réguliers, la seconde avec des intervalles irréguliers. L'absence de corrélation entre les résultats de ces tâches, chez les patients présentant une SEP, suggère l'implication de mécanismes différents et mérite d'être étudiée plus précisément.

Ce dernier résultat soulève des questions fondamentales pour améliorer l'évaluation de notre compréhension du ralentissement dans la SEP. Si les épreuves multi-factorielles apparaissent

plus sensibles au ralentissement cognitif de ces patients que des épreuves plus simples (mono-factorielles), il importe de comprendre pourquoi. Une explication alternative pourrait être que la lenteur conjuguée pour différents composants sollicités simultanément (vitesse de traitement, mémoire de travail visuelle et système moteur pour le SDMT par exemple) puisse s'ajouter et avoir un effet délétère sur la vitesse de traitement. Une étude très bien conduite par McNiven et collègues (2008), dans la SEP, indiquait que la sollicitation simultanée de plusieurs processus ne générât pas un temps total équivalent à la somme des temps dévolus à chaque processus isolément mais qu'une pondération était nécessaire lorsque plusieurs processus intervenaient. Une autre interprétation possible serait que le ralentissement s'observerait exclusivement au niveau de l'intégration de différents traitements, dans lesquels la substance blanche pourrait être fortement impliquée. Ceci expliquerait la meilleure sensibilité des épreuves multi-déterminées en comparaison de temps de réaction simple.

Limites et perspectives

Les résultats rapportés dans cette thèse sont encourageants mais il faut rester prudent quant aux conclusions qui en sont issues, compte tenu de certaines limites méthodologiques. Concernant la prévalence des troubles mnésiques, une limite importante concerne la taille des effectifs inclus. Il serait donc nécessaire de reproduire ces résultats sur un plus grand nombre de patients. Cette démarche de généralisation de nos résultats devrait également permettre de combler une deuxième limite qui concerne la comparaison des performances selon les formes de SEP. L'étude BICAFMS qui débutera en 2015, représente une bonne opportunité de répondre à ces deux interrogations.

Tout au long de ce travail, nous avons proposé et basé nos travaux sur une hypothèse d'atteinte de la substance blanche. En raison de contraintes hospitalières, il n'a pas été possible d'envisager de compléter ces travaux comportementaux par des données d'imagerie cérébrale morphologique et fonctionnelle. Des corrélations neuro-anatomiques et des études de connectivité mériteraient d'être réalisées pour préciser le substrat cérébral des caractéristiques cognitives inhabituelles mises en évidence dans nos recherches de thèse. Ces données apporteraient probablement des éclairages quant à l'implication de la substance blanche dans les spécificités mnésiques de la SEP mais permettraient également de mieux comprendre le rôle de la myéline dans la cognition.

Nos travaux basés sur le CVLT suggèrent fortement un retentissement de la lenteur sur les capacités en mémoire épisodique. Plusieurs questions concernant la vitesse de traitement restent toutefois sans réponse. Dans notre étude contrôle conduite dans le vieillissement normal, un ralentissement a été démontré chez des personnes âgées saines. En revanche, l'analyse rétrospective des données de patients SEP au CVLT (étude 1) concerne une gamme d'âges étendue (patients âgés de 20 à 59 ans). Il serait donc nécessaire de contrôler rigoureusement les effets de la maladie et du vieillissement normal sur ces résultats afin d'étudier une éventuelle potentialisation du ralentissement lié à la maladie et à l'âge des patients. De futures investigations seront nécessaires pour évaluer cet aspect.

Un autre point à explorer concerne la durée des délais supplémentaires insérés entre les essais du CVLT. Nous avons choisi une durée de 20 secondes, ce qui représente une durée courte. L'hypothèse d'un bénéfice accru avec un allongement de cette durée mériterait d'être testée en manipulant ce facteur chronométrique. Il est donc possible que celui-ci induise également une amélioration des rappels différés qui n'a pas été observée dans nos travaux. Cette manipulation de la durée des délais devra par ailleurs s'associer à la manipulation du contenu de ces derniers. Pour les besoins de notre étude, nous avons imposé une tâche d'attention soutenue de façon à limiter l'utilisation de la répétition subvocale. Nous pourrions tester l'hypothèse alternative d'une durée constante de 20 secondes mais dépourvue de contrainte cognitive.

D'un point de vue fondamental, le ralentissement de la SEP mériterait d'être mieux décrit afin d'améliorer notre compréhension de ses interactions avec la cognition. Pour cela, il semble nécessaire non seulement de comparer intra-individuellement différentes mesures distinctes du ralentissement (sensoriel, moteur, cognitif) mais également conjointes, de façon à évaluer les temps d'intégration de ces informations entre elles. Seul le SDMT a été appliqué dans notre série de travaux et, exceptionnellement, des mesures de temps de réaction. Comme nous l'avons précédemment évoqué, les tâches multi-factorielles semblent plus sensibles à la lenteur dans cette pathologie que des tâches plus élémentaires (mono-factorielles). Une contribution à ces travaux consisterait à comparer ce ralentissement dans la SEP à celui existant dans le vieillissement normal et dans d'autres pathologies neurologiques, telles que la maladie de Parkinson. Dans cette dernière, la lenteur est en effet un symptôme qui figure au premier plan (Chou et al., 2013 ; Edwards et al., 2013). S'agissant de patients souvent plus âgés que dans la SEP, les données recueillies dans la maladie de Parkinson devront être corrigées en fonction de l'âge, à partir par exemple de données normatives organisées selon cette variable. Cette comparaison pourrait également s'effectuer avec d'autres pathologies présentant des lésions de la substance blanche, telles que les pathologies vasculaires ou les épilepsies, dans lesquelles

cette altération neurologique a été exceptionnellement mise en lien avec une réduction de la VTI (épilepsies : Dow et al., 2004 ; Alexander et al., 2014 / pathologies vasculaires : Cumming et al., 2012).

Cliniquement, si l'efficacité d'un temps supplémentaire lors de l'apprentissage était corroborée par d'autres travaux, il importerait de pouvoir déterminer les critères d'éligibilité des patients susceptibles de représenter de bons répondeurs à cette forme de prise en charge. Nos analyses de régression n'ont pas permis ici de générer des résultats satisfaisants concernant la sensibilité et spécificité des critères psychométriques considérés. Les troubles de la mémoire épisodique étant très hétérogènes dans la SEP, il reste à explorer si des co-variables pourraient expliquer cette difficulté à établir des critères prédictifs. Les corrélations en sens inverse (positives et négatives) obtenues pour les mauvais et bons répondeurs aux délais supplémentaires suggèrent cependant qu'une analyse discriminante devrait être applicable. Ce point est fondamental pour la prise en charge clinique des patients.

Une autre limite importante de cette thèse concerne l'absence de généralisation des présents résultats à d'autres épreuves et à d'autres matériels. Nous avons sélectionné le CVLT pour la richesse des processus documentés. Il apparaîtrait envisageable d'appliquer la présente méthodologie à d'autres épreuves de mémoire épisodique verbale. Pour la mémoire épisodique visuo-spatiale, la plupart des épreuves ne documente qu'un nombre très restreint de processus, et ne permet que difficilement de contrôler certains processus lorsqu'ils sont dysfonctionnels. Pour pallier cette lacune, la création d'une épreuve évaluant la mémoire épisodique visuelle a été réalisée en complément de cette thèse. Ce matériel basé sur des couleurs à mémoriser utilise la procédure du RL/RI-16, qui présente l'avantage de contrôler l'encodage. Les sujets doivent mémoriser les nuances des couleurs de 12 dessins significatifs, présentés quatre par quatre sur des planches. A l'image du RL/RI-16, nous présentons une première planche et débutons l'étape d'identification de l'ensemble des items la composant (« *Parmi ces quatre dessins, pouvez-vous me dire quel est le nuage ? Quel est le citron ? etc* »). Une phase d'encodage consiste ensuite à demander au patient d'identifier la couleur cible de chaque item par planche parmi deux distracteurs (couleurs présentées sur des pastilles). Nous procédons ainsi pour toutes les planches. Trois conditions de reconnaissance « recollection » consistant à présenter 24 pastilles (12 distracteurs) les unes à la suite des autres remplacent les rappels libres, et trois conditions de reconnaissance « familiarité » consistant à présenter cinq versions colorées du dessin de l'item (4 distracteurs) remplacent les rappels indicés. Une reconnaissance (« recollection » et « familiarité ») différée intervient après le délai classique à vingt minutes. Cette épreuve permet

d'évaluer la récupération explicite d'informations visuelles, tout en contrôlant l'encodage et en dissociant les processus, ce que ne permet pas la figure complexe de Rey. Cette dernière implique que plus est des capacités de planification dont on sait qu'elles peuvent être touchées dans la SEP. Le recueil des données normatives de ce matériel est actuellement en cours et ses qualités psychométriques seront prochainement analysées. En cas de résultats concluants, cette épreuve pourra être appliquée dans la SEP pour tester la généralisation des présents résultats au traitement mnésique d'un matériel non-verbal.

Conclusion

Nous espérons que ces travaux de thèse apporteront des éléments permettant de progresser dans notre compréhension des conséquences mnésiques de la SEP. Comme nous avons pu l'illustrer pour la mémoire épisodique verbale, cette pathologie pourrait présenter des singularités cognitives qui mériteraient d'être mieux caractérisées et mises en lien avec le substrat anatomique cérébral. Ceci fera l'objet de travaux ultérieurs.

Nos résultats ont essentiellement été discutés dans une perspective de neuropsychologie clinique, afin d'évaluer leur contribution au diagnostic cognitif de ces patients. Nos démarches expérimentales se sont appuyées sur des modèles de mémoire nous permettant de conceptualiser les processus impliqués. Cette approche structurée nous a semblé fructueuse et nous envisageons de l'appliquer à d'autres domaines de la cognition de la SEP. Concernant la présente thématique, il reste, d'une part, à corroborer les données obtenues sur la mémoire de travail et la mémoire épisodique et, d'autre part, à mieux comprendre la nature et le rôle joué par le ralentissement dans cette pathologie.

Il semble qu'à leur tour, nos résultats soient susceptibles d'influencer les conceptions théoriques des systèmes de mémoire sur lesquelles nous nous étions basés. Deux résultats principaux mériteraient d'être discutés dans une perspective fondamentaliste. Le premier concerne l'amélioration du rappel différé sans intervention de facteurs externes. Alors que plusieurs modèles suggèrent une évaluation de la perte d'informations après un délai de plusieurs minutes (Dudai, 2004 ; Paller et al., 2009 pour revues), il importerait d'intégrer cet aspect dynamique d'évolution de la consolidation de la trace. Ceci a été mis en évidence ici pour des délais d'une vingtaine de minutes mais le délai à partir duquel cette amélioration spontanée se produit mériterait d'être précisé pour une éventuelle révision du modèle de mémoire épisodique proposé par Tulving (1995 ; 2001). Ceci permettrait par ailleurs de mieux conceptualiser les liens entre le traitement d'une information lors de l'apprentissage et sa récupération ultérieure.

S'inscrivant également dans cette dynamique interactive entre mémoire à court terme et à long terme, le second résultat a trait à la sensibilité à l'interférence rétroactive. L'effet délétère de cette dernière a en effet précédemment été rapporté pour différents systèmes de mémoire à court et à long terme, explicite et implicite (Dewar et al., 2010 ; Melcher & Murphy, 2011 ; Eakin & Smith, 2012 ; Hanseeuw et al., 2012 ; Scott et al., 2012). Les travaux montrent en général un effet péjoratif de ce dysfonctionnement sur les performances mnésiques différées (Engelmann, 2009 ; Dewar et al., 2010, Debarnot et al., 2012 ; Abel & Bäuml, 2014). A notre connaissance, aucune description d'une sensibilité pathologique à l'interférence rétroactive à court terme ne pénalisant pas les performances après délai n'a été décrite. Outre le fait que ce profil renforce l'hypothèse de spécificités cognitives dans la SEP, il remet en question une conceptualisation de l'interférence rétroactive comme simple dégradation de la trace mnésique sous l'influence d'un apprentissage ultérieur.

Ces résultats et questions soulignent l'importance que revêt l'exploration cognitive de la SEP. Ce domaine d'étude se révèle nourricier non seulement pour notre compréhension de cette pathologie mais également pour nos modélisations du fonctionnement intellectuel. Si l'intérêt pour la cognition de la SEP est relativement récent (une vingtaine d'années), il semble que de nombreux travaux seront nécessaires pour atteindre ce double et passionnant objectif, clinique et fondamental.

- REFERENCES -

- [1] Abel, M., & Bäuml, K.H. (2013). Sleep can reduce proactive interference. *Memory*, 22(4), 332-339.
- [2] Abel, M., & Bäuml, K.H.T. (2014). The roles of delay and retroactive interference in retrieval-induced forgetting. *Memory & cognition*, 42(1), 141-150.
- [3] Achiron, A., & Barak, Y. (2000). Multiple sclerosis-from probable to definite diagnosis: a 7-year prospective study. *Archives of Neurology*, 57(7), 974-979.
- [4] Achiron, A., & Barak, Y. (2003). Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(4), 443-446.
- [5] Achiron, A., Polliack, M., Rao, S. M., Barak, Y., Lavie, M., Appelboim, N., & Harel, Y. (2005). Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(5), 744-749.
- [6] Achiron, A., & Barak, Y. (2006). Cognitive changes in early MS: a call for a common framework. *Journal of the Neurological Sciences*, 245(1), 47-51.
- [7] Achiron, A., Chapman, J., Magalashvili, D., Dolev, M., Lavie, M., Bercovich, E., ... & Barak, Y. (2013). Modeling of Cognitive Impairment by Disease Duration in Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Study. *PloS one*, 8(8), e71058.
- [8] Aggleton, J.P., & Brown, M.W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behavioral and Brain Sciences*, 22(3), 425-444.
- [9] Aggleton, J.P., McMackin, D., Carpenter, K., Hornak, J., Kapur, N., Halpin, S., ... & Gaffan, D. (2000). Differential effects of colloid cysts in the third ventricle that spare or compromise the fornix. *Brain*, 123(4), 800-815.
- [10] Alexander, R.P., Concha, L., Snyder, T.J., Beaulieu, C., & Gross, D.W. (2014). Correlations between limbic white matter and cognitive function in temporal-lobe epilepsy, preliminary findings. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(142).
- [11] Allen, D.N., Goldstein, G., Heyman, R.A., & Rondinelli, T. (1998). Teaching memory strategies to persons with multiple sclerosis. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 35(4), 405-410.
- [12] Amato MP, Ponziani G, Praccui G, Sirasuca G, & Amaducci L. (1995). Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Archives of Neurology*, 52(2), 168-172.
- [13] Amato, M.P., Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology*, 58(10), 1602-1606.

- [14] Amato, M.P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Ricchiuti, L., De Caro M.F., ... & Trojano, M. (2006). The Rao's Brief repeatable battery and Stroop test : normative values with age, education and gender corrections in an Italian population. *Multiple Sclerosis*, 12(6), 787-793.
- [15] Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Iudice, A., Della Pina, D., ... & De Stefano, N. (2010). Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Multiple Sclerosis*, 16(12), 1474-1482.
- [16] Andrade, V.M., Oliveira, M.G., Miranda, M.C., Oliveira, A.S., Oliveira, E.M., & Bueno, O.F. (2003). Semantic relations and repetition of items enhance the free recall of words by multiple sclerosis patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(8), 1070-1078.
- [17] Andreasen, A.K., Spliid, P.E., Andersen, H., & Jakobsen, J. (2010). Fatigue and processing speed are related in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 17(2), 212-218.
- [18] Archibald, C.J., & Fisk, J.D. (2000). Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 22(5), 686-701.
- [19] Armstrong, C., Onishi, K., Robinson, K., D'Esposito, M., Thompson, H., Rostami, A., ... & Grossman, M. (1996). Serial position and temporal cue effects in multiple sclerosis: Two subtypes of defective memory mechanisms. *Neuropsychologia*, 34(9), 853-862.
- [20] Arnett, P. A., Rao, S.M., Bernardin, L., Grafman, J., Yetkin, F.Z., & Lobeck, L. (1994). Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 44(3 Part 1), 420-420.
- [21] Arnett, P.A., Rao, S.M., Grafman, J., Bernardin, L., Luchetta, T., Binder, J.R., & Lobeck, L. (1997). Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. *Neuropsychology*, 11(4), 535-544.
- [22] Arnett, P.A. (2004). Speed of presentation influences story recall in college students and persons with multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(4), 507-523.
- [23] Ascherio, A., & Munger, K.L. (2007a). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Annals of neurology*, 61(4), 288-299.
- [24] Ascherio, A., & Munger, K.L. (2007b). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Annals of neurology*, 61(6), 504-513.
- [25] Atkinson, R.C., & Shiffrin, R.M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. *Psychology of learning and motivation*, 2, 89-195.

- [26] Audoin, B., Ibarolla, D., Ranjeva, J., Confort-Gouny, S., Malikova, I., Ali-Chérif, A., ... Cozzone, P. (2003). Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of multiple sclerosis. *Human Brain Mapping*, 20(2), 51-58.
- [27] Aupperle, R.L., Beatty, W.W., deNap Shelton, F., & Gontkovsky, S. T. (2002). Three screening batteries to detect cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 8(5), 382-389.
- [28] Baddeley, A.D., & Warrington, E.K. (1970). Amnesia and the distinction between long- and short-term memory. *Journal of verbal learning and verbal behavior*, 9(2), 176-189.
- [29] Baddeley, A.D., & Hitch, G.J. (1974). Working Memory. In *The psychology of learning and motivation* (p. 47-89). London: Academic Press.
- [30] Baddeley, A.D., & Wilson, B. (1985). Phonological coding and short-term memory in patients without speech. *Journal of Memory and Language*, 24(4), 490-502.
- [31] Baddeley A.D. (1986). *Working Memory*. Oxford: Oxford University Press.
- [32] Baddeley A. (1996). Exploring the central executive. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 49(1), 5-28.
- [33] Baddeley, A., Gathercole, S., & Papagno, C. (1998). The phonological loop as a language learning device. *Psychological Review*, 105(1), 158-173.
- [34] Baddeley, A.D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417-423.
- [35] Baddeley, A.D., & Hitch, G.J. (2000). Development of working memory: Should the Pascual-Leone and the Baddeley and Hitch models be merged? *Journal of Experimental Child Psychology*, 77(2), 128-137.
- [36] Baddeley, A.D. (2003). Working memory and language: An overview. *Journal of Communication Disorders*, 36(3), 189-208.
- [37] Bagnato, F., Butman, J.A., Gupta, S., Calabrese, M., Pezawas, L., Ohayon, J.M., ... & McFarland, H.F. (2006). In vivo detection of cortical plaques by MR imaging in patients with multiple sclerosis. *American journal of Neuroradiology*, 27(10), 2161-2167.
- [38] Balzano, J., Chiaravalloti, N., Lengenfelder, J., Moore, N., & DeLuca, J. (2006). Does the scoring of late responses affect the outcome of the paced auditory serial addition task (PASAT)? *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(8), 819-825.

- [39] Bartko, S.J., Cowell, R.A., Winters, B.D., Bussey, T.J., & Saksida, L.M. (2010). Heightened susceptibility to interference in an animal model of amnesia: Impairment in encoding, storage, retrieval—or all three? *Neuropsychologia*, 48(10), 2987-2997.
- [40] Basso, A., Spinnler, H., Vallar, G., & Zanobio, M. (1982). Left hemisphere damage and selective impairment of auditory verbal short-term memory. A case study. *Neuropsychologia*, 20(3), 263-274.
- [41] Basso, M.R., Lowery, N., Ghormley, C., Combs, D., & Johnson, J. (2006). Self-generated learning in people with multiple sclerosis. *Neuropsychological Society*, 12(5), 640-648.
- [42] Battig, W.F., & Montague, W.E. (1969). Category norms of verbal items in 56 categories: A replication and extension of the Connecticut category norms. *Journal of Experimental Psychology*, 80(3), 1-46.
- [43] Baumstarck, K., Reuter, F., Boucekine, M., Aghababian, V., Klemina, I., Loundou, A., ... & Auquier, P. (2012). Relevance of quality of life assessment for multiple sclerosis patients with memory impairment. *PloS One*, 7(12), e50056.
- [44] Beatty, P.A., & Gange, J.J. (1977). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 164(1), 42-50.
- [45] Beatty, W.W., Goodkin, D.E., Monson, N., Beatty, P.A., & Hertsgaard, D. (1988). Anterograde and retrograde amnesia in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 45(6), 611-619.
- [46] Beatty, W.W., Goodkin, D.E., Beatty, P.A., & Monson, N. (1989). Frontal lobe dysfunction and memory impairment in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Brain and Cognition*, 11(1), 73-86.
- [47] Beatty, W.W., Goodkin, D.E., Monson, N., & Beatty, P.A. (1990). Implicit learning in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 12(3-4), 166-172.
- [48] Beatty W.W. (1993). Memory and “frontal lobe” dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 115(Suppl.), 38-41.
- [49] Beatty, W.W., Hames, K.A., Blanco, C.R., Paul, R.H., & Wilbanks, S.L. (1995). Verbal abstraction deficit in multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 9(2), 198.
- [50] Beatty, W.W., Wilbanks, S.L., Blanco, C.R., Hames, K.A., Tivis, R., & Paul R.H. (1996). Memory disturbance in multiple sclerosis: reconsideration of patterns of performance on the selective reminding test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18(1), 56-62.

- [51] Beatty, W.W. (2004). RBANS analysis of verbal memory in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(6), 825-834.
- [52] Belleville, S., Chatelais, J., Fontaine, F., Lussier, I., Peretz, I., & Renaseau-Leclerc, C. (1992). *Batterie informatisée d'évaluation de la mémoire Côte-des-Neiges*. Montréal : C.H. Hospitalier Côte-des-Neiges.
- [53] Belleville, S., Rouleau, N., & Caza, N. (1998). Effect of normal aging on the manipulation of information in working memory. *Memory and Cognition*, 26(3), 72-83.
- [54] Benedict, R.H.B., Fischer, J.S., Archibald, C.J., Arnett, P.A., Beatty, W.W., Bobholz, J., ... & Munschauer, F. (2002). Minimal Neuropsychological Assessment of MS patients: A consensus approach. *Clinical Neuropsychologist*, 16(3), 381-397.
- [55] Benedict, R.H., Bakshi, R., Simon, J. H., Priore, R., Miller, C., & Munschauer, F. (2002). Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(1), 44-51.
- [56] Benedict, R.H.B., Wahtig, E., Bakshi, R., Fishman, I., Munschauer, F., Zivadinov, R., & Weinstock-Guttman, B. (2005). Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *Journal of the Neurological Sciences*, 231(1-2), 29-34.
- [57] Benedict, R.H.B., Zivadinov, R., Carone, D.A., Weinstock-Guttman, B., Gaines, J., Maggiore, C., ... & Bakshi, R. (2005). Regional lobar atrophy predicts memory impairment in multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*, 26(7), 1824-1831.
- [58] Benedict, R.H., Bruce, J. M., Dwyer, M.G., Abdelrahman, N., Hussein, S., Weinstock-Guttman, B., ... & Zivadinov, R. (2006). Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 63(9), 1301-1306.
- [59] Benedict, R.H.B., Cookfair, D., Gavett, R., Gunther, M., Munschauer, F., Garg, N., & Weinstock-Guttman, B. (2006). Validity of the Minimal Assessment of Cognitive Function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(4), 549-558.
- [60] Benedict, R.H.B., Ramasamy D., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B. & Zivadinov R. (2008). Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(2), 201-206.
- [61] Benedict, R.H., Duquin, J.A., Jurgensen, S., Rudick, R.A., Feitcher, J., Munschauer, F.E., ... & Weinstock-Guttman, B. (2008b). Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test and the MS Neuropsychological Screening Questionnaire. *Multiple Sclerosis*, 14(7), 940-946.

- [62] Bensa, C., Bertogliati, C., Chanalet, S., Malandain, G., Bedoucha, P., & Lebrun, C. (2006). Troubles cognitifs et sclérose en plaques rémittente: intérêt de leur détection précoce: Corrélations anatomo-fonctionnelles et suivi longitudinal. *Revue Neurologique*, 162(12), 1221-1231.
- [63] Berg, D., Supprian, T., Thomae, J., Warmuth-Metz, M., Horowski, A., Zeiler, B., ... & Becker, G. (2000). Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression. *Multiple Sclerosis*, 6(3), 156-162.
- [64] Bergendal, G., Fredrikson, S., & Almkvist, O. (2007). Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *European Neurology*, 57(4), 193-202.
- [65] Bergin, J.D. (1957). Rapidly progressing dementia in disseminated sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 20(4), 285.
- [66] Bergson, H. (1920). *Mind-energy: lectures and essays*. London: McMillan and Company.
- [67] Bjartmar, C., Wujek, J.R., & Trapp, B.D. (2003). Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 206(2), 165-171.
- [68] Blanchet, S., Bernard, F., Desgranges, B., Eustache, F., & Faure, S. (2001). Mémoire épisodique et asymétries hémisphériques. *Revue de Neuropsychologie*, 12(2), 319-344.
- [69] Bobholz, J.A., & Rao, S.M. (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Neurology*, 16(3), 283-288.
- [70] Bobholz, J.A., Rao, S.M., Lobeck, L., Elsinger, C., Gleason, A., Kanz, J., ... & Maas, E. (2006). fMRI study of episodic memory in relapsing-remitting MS Correlation with T2 lesion volume. *Neurology*, 67(9), 1640-1645.
- [71] Bodling, A.M., Denney, D.R., & Lynch, S.G. (2012). Individual variability in speed of information processing: an index of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 26(3), 357.
- [72] Bohnen, N., Twijnstra, A., & Jolles, J. (1992). Performance in the Stroop color word test in relationship to the persistence of symptoms following mild head injury. *Acta Neurologica Scandinavica*, 85(2), 116-121.
- [73] Bol, Y., Duits, A.A., Hupperts, R.M., Vlaeyen, J.W., & Verhey, F.R. (2009). The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis: a review. *Journal of Psychosomatic Research*, 66(1), 3-11.

- [74] Bomboi, G., Ikonomidou, V.N., Pellegrini, S., Stern, S.K., Gallo, A., Auh, S., ... & Bagnato, F. (2011). Quality and quantity of diffuse and focal white matter disease and cognitive disability of patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging*, 21(2), 57-63.
- [75] Brissart, H., Daniel, F., Morele, E., Leroy, M., Debouverie, M., & Defer, G.L. (2011). Remédiation cognitive dans la sclérose en plaques: revue de la littérature. *Revue Neurologique*, 167(4), 280-290.
- [76] Brissart, H., Morele, E., Baumann, C., & Debouverie, M. (2012). Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patients: impairment in encoding, retrieval or both? *Neurological Sciences*, 33(5), 1117-1123.
- [77] Brissart, H., Leininger, M., Le Perf, M., Taillemite, L., Morele, E., & Debouverie, M. (2012). La mémoire de travail dans la sclérose en plaques: revue de la littérature. *Revue Neurologique*, 168(1), 15-27.
- [78] Broadbent, D.E. (1958). *The selective nature of learning. Perception and communication* (p. 244-340). Elmsford, NY: Pergamon Press.
- [79] Brochet, B., Bonnet, M., Deloire, M., Hamel, D., & Salort-Campana, E. (2007). Les troubles cognitifs au cours de la sclérose en plaques. *Revue Neurologique*, 163(6), 697-702.
- [80] Brown, J. (1958). Some tests of the decay theory of immediate memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 10(1), 12-21.
- [81] Bruce, J.M., Bruce, A.S., Hancock, L., & Lynch, S. (2009). Self-reported memory problems in multiple sclerosis: Influence of psychiatric status and normative dissociative experiences. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 25(1), 39-48.
- [82] Brück, W., & Stadelmann, C. (2005). The spectrum of multiple sclerosis: new lessons from pathology. *Current Opinion in Neurology*, 18(3), 221-224.
- [83] Buschke, H., & Fuld, P.A. (1974). Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology*, 24(11), 1019-1019.
- [84] Caine, E.D., Bamford, K.A., Schiffer, R.B., Shoulson, I., & Levy, S. (1986). A controlled neuropsychological comparison of Huntington's disease and multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 43(3), 249-254.
- [85] Calabrese, M., Agosta, F., Rinaldi, F., Mattisi, I., Grossi, P., Favaretto, A., ... & Filippi, M. (2009). Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 66(9), 1144-1150.

- [86] Callanan, M.M., Logsdail, S.J., Ron, M.A., & Warrington, E.K. (1989). Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: A psychometric and MRI study. *Brain*, *112*(2), 361-374.
- [87] Camp, S.J., Thompson, A.J., & Langdon, D.W. (2001). A new test of memory for multiple sclerosis I: Format development and stimuli design. *Multiple Sclerosis*, *7*(4), 255-262.
- [88] Carroll, M., Gates, R., & Roldan, F. (1984). Memory impairment in MS. *Neuropsychologia*, *22*(3), 297-302.
- [89] Chang, Y., Bondi, M.W., Fennema-notestine, C., Mcevoy, L.K., Hagler, D.J., Jacobson, M.W., & Dale, A.M. (2010). Brain substrates of learning and retention in mild cognitive impairment diagnosis and progression to Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *48*(5), 1237-1247.
- [90] Charcot, J.M. (1868). Histologie de la sclérose en plaques. *Gazette Hôpitaux*, *141*, 5545–5578.
- [91] Charlton, R.A., Barrick, T.R., Lawes, I.N.C., Markus, H.S., & Morris, R.G. (2010). White matter pathways associated with working memory in normal aging. *Cortex*, *46*(4), 474-489.
- [92] Chiaravalloti, N.D., & DeLuca, J. (2002). Self-generation as a means of maximizing learning in multiple sclerosis: An application of the generation effect. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *83*(8), 1070-1079.
- [93] Chiaravalloti, N.D., Demaree, H., Gaudino, E.A., & DeLuca, J. (2003). Can the repetition effect maximize learning in multiple sclerosis? *Clinical Rehabilitation*, *17*(1), 58-68.
- [94] Chiaravalloti, N., Hillary, F., Ricker, J., Christodoulou, C., Kalnin, A.J., Liu, W.C., ... & DeLuca, J. (2005). Cerebral activation patterns during working memory performance in multiple sclerosis using fMRI. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *27*(1), 33-54.
- [95] Chiaravalloti, N.D., Balzano, J., Moore, N.B., & DeLuca, J. (2009). The Open-Trial Selective Reminding Test (OT-SRT) as a tool for the assessment of learning and memory. *The Clinical Neuropsychologist*, *23*(2), 231-254.
- [96] Chiaravalloti, N.D., Stojanovic-Radic, J., & DeLuca J. (2013). The role of speed versus working memory in predicting learning new information in multiple sclerosis. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, *35*(2), 180-191.
- [97] Chou, K.L., & Cronin-Golomb, A. (2013). Feeling the need... the need for speed (of processing training) in Parkinson disease. *Neurology*, *81*(15), 1278-1279.
- [98] Cifelli, A., Arridge, M., Jezzard, P., Esiri, M.M., Palace, J., & Matthews, P.M. (2002). Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, *52*(5), 650-653.

- [99] Clavelou, P., Auclair, C., Taithe, F., & Gerbaud, L. (2009). La qualité de vie des patients souffrant de sclérose en plaques. *Revue Neurologique*, 165(4), 123-S128.
- [100] Cohen, N.J., & Squire, L.R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210(4466), 207-210.
- [101] Comi, G., Filippi, M., Martinelli, V., Campi, A., Rodegher, M., Alberoni, M., ... & Canal, N. (1995). Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 132(2), 222-227.
- [102] Connick, P., Kolappan, M., Bak, T. H., & Chandran, S. (2012). Verbal fluency as a rapid screening test for cognitive impairment in progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(3), 346-347.
- [103] Coolidge, F.L., Middleton, P.A., Griego, J.A., & Schmidt, M.M. (1996). The effects of interference on verbal learning in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 11(7), 605-611.
- [104] Corkin, S., Amaral, D.G., González, R.G., Johnson, K.A., & Hyman, B.T. (1997). HM's medial temporal lobe lesion: findings from magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience*, 17(10), 3964-3979.
- [105] Covey, T.J., Zivadinov, R., Shucard, J.L., & Shucard, D.W. (2011). Information processing speed, neural efficiency, and working memory performance in multiple sclerosis: differential relationships with structural magnetic resonance imaging. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(10), 1129-1145.
- [106] Cowan, N. (2008). What are the differences between long-term, short-term, and working memory? *Progress in Brain Research*, 169, 323-338.
- [107] Craik F.I.M., & Lockhart R.S. (1972). Levels of processing: a framework for memory research. *Journal of verbal learning and verbal behavior*, 11(6), 671-684.
- [108] Cumming, T.B., Brodtmann, A., Darby, D., & Bernhardt, J. (2012). Cutting a long story short: Reaction times in acute stroke are associated with longer term cognitive outcomes. *Journal of the neurological sciences*, 322(1), 102-106.
- [109] Curran, T., Tepe, K.L., & Piatt, C. (2006). Event-related potential explorations of dual processes in recognition memory. *Binding in human memory: A neurocognitive approach*, 467-492.
- [110] Daneman, M., & Carpenter, P.A. (1980). Individual differences in working memory and reading. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 19(4), 450-466.

- [111] Daneman, M., & Merikle, P.M. (1996). Working memory and language comprehension: a meta-analysis. *Psychonomic Bulletin and Review*, 3(4), 422-433.
- [112] Das Nair, R., Ferguson, H., Stark, D.L., & Lincoln, N.B. (2012). Memory Rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, 1-38.
- [113] Debarnot, U., Castellani, E., Guillot, A., Giannotti, V., Dimarco, M., & Sebastiani, L. (2012). Declarative interference affects off-line processing of motor imagery learning during both sleep and wakefulness. *Neurobiology of Learning and Memory*, 98(4), 361-367.
- [114] Debouverie, M., & Pittion, S. (2006). Fatigue et fatigues au cours de la sclérose en plaques. *Revue Neurologique*, 162(3), 295-297.
- [115] Debouverie M., Pittion-Vouyovitch S., Louis S., Roederer T., & Guillemin F. (2007). Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Multiple sclerosis*, 13(8), 962-967.
- [116] Debouverie, M. (2009). Gender as a prognostic factor and its impact on the incidence of multiple sclerosis in Lorraine, France. *Journal of the neurological sciences*, 286(1), 14-17.
- [117] Defer, G. (2001). Evaluation neuropsychologique et psychopathologique dans la sclérose en plaques. *Revue neurologique*, 157(8-9), 1128-1134.
- [118] Defer, G.L., Daniel, F., & Marié, R.M. (2006). Etude de la mémoire épisodique dans la sclérose en plaques grâce au California Verbal Learning Test : données en faveur d'une altération de l'encodage. *Revue neurologique*, 162(8), 852-857.
- [119] Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., & Ober, B.A. (1987). *California Verbal Learning Test - Adult version*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- [120] Deloire, M.S.A., Salort, E., Bonnet, M., Arimone, Y., Boudineau, M., Amieva, H., ... & Brochet, B. (2005). Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(4), 519-526.
- [121] Deloire, M.S., Bonnet, M.C., Salort, E., Arimone, Y., Boudineau, M., Petry, K.G., & Brochet, B. (2006). How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis*, 12(4), 445-452.
- [122] DeLuca, J., Johnson, S.K., & Natelson, B.H. (1993). Information processing efficiency in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 50(3), 301-304.
- [123] DeLuca, J., Barbieri-Berger, S., & Johnson, S.K. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(2), 183-189.

- [124] DeLuca, J., Gaudino, E.A., Diamond, B.J., Christodoulou, C., & Engel, R.A. (1998). Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(3), 376-390.
- [125] DeLuca, J., Chelune, G.J., Tulskey, D.S., Lengenfelder, J., & Chiaravalloti, N.D. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(4), 550-562.
- [126] DeLuca, J., & Chiaravalloti, N.D. (2004). *Memory and learning in adults*. In *Comprehensive Handbook of Psychological Assessment* (p. 217-236). New Jersey: John Wiley & Sons.
- [127] DeLuca, J., Genova, H.M., Hillary, F.G., & Wylie, G. (2008). Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI. *Journal of the Neurological Sciences*, 270(1), 28-39.
- [128] DeLuca, J., Leavitt, V.M., Chiaravalloti, N., & Wylie, G. (2013). Memory impairment in multiple sclerosis is due to a core deficit in initial learning. *Journal of Neurology*, 260(10), 2491-2496.
- [129] Demaree, H.A., DeLuca, J., Gaudino, E.A., & Diamond, B.J. (1999). Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67(5), 661-663.
- [130] Demaree, H.A., Gaudino, E.A., DeLuca, J., & Ricker, J.H. (2000). Learning impairment is associated with recall ability in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(6), 865-873.
- [131] Denney, D.R., Sworowski, L.A., & Lynch, S.G. (2005). Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(8), 967-981.
- [132] De Seze, J. Sclérose en plaques débutante : les premiers signes. (2008). In *La sclérose en plaques débutante* (p.3-11). Paris : John Libbey Eurotext.
- [133] Desgranges, B., Baron, J.C., de la Sayette, V., Petit-Taboué, M.C., Benali, K., Landeau, B., ... & Eustache, F. (1998). The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilization. *Brain*, 121(4), 611-631.
- [134] Desgranges, B., Kalpouzos, G., & Eustache, F. (2008). Imagerie cérébrale du vieillissement normal: contraste avec la maladie d'Alzheimer. *Revue Neurologique*, 164(3), 102-S107.

- [135] De Sonneville, L.M.J., Boringa, J.B., Reuling, I.E.W., Lazeron, R.H.C., Ader, H.J., & Polman, C.H. (2002). Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 40(11), 1751-1765.
- [136] De Stefano, N., Matthews, P. M., Filippi, M., Agosta, F., De Luca, M., Bartolozzi, M. L., ... & Smith, S. M. (2003). Evidence of early cortical atrophy in MS Relevance to white matter changes and disability. *Neurology*, 60(7), 1157-1162.
- [137] Dewar, M., Della Sala, S., Beschin, N., & Cowan, N. (2010). Profound retroactive interference in anterograde amnesia: What interferes? *Neuropsychology*, 24(3), 357-367.
- [138] Deweer, B., Lehericy, S., Pillon, B., Baulac, M., Chiras, J., Marsault, C., ... & Dubois, B. (1995). Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 58(5), 590-597.
- [139] Diamond, B.J., DeLuca, J., Johnson, S.K., & Kelley, S.M. (1997). Verbal learning in amnesic anterior communicating artery aneurysm patients and patients with multiple sclerosis. *Applied Neuropsychology*, 4(2), 89-98.
- [140] Diamond, B.J., DeLuca, J., Kim, H., & Kelley, S.M. (1997). The question of disproportionate impairments in visual and auditory information processing in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(1), 34-42.
- [141] Diamond, B.J., Johnson, S.K., Kaufman, M., & Graves, L. (2008). Relationship between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(2), 189-199.
- [142] Dow, C., Seidenberg, M., & Hermann, B. (2004). Relationship between information processing speed in temporal lobe epilepsy and white matter volume. *Epilepsy & Behavior*, 5(6), 919-925.
- [143] Drake, M.A., Carrá, A., Allegri, R.F., & Luetic, G. (2006). Differential patterns of memory performances in relapsing, remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology India*, 54(4), 370-376.
- [144] Drew, M.A., Starkey, N.J., & Isler, R.B. (2009). Examining the link between information processing speed and executive functioning in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(1), 47-58.
- [145] Duarte, A., Ranganath, C., Winward, L., Hayward, D., & Knight, R.T. (2004). Dissociable neural correlates for familiarity and recollection during the encoding and retrieval of pictures. *Cognitive Brain Research*, 18(3), 255-272.

- [146] Duarte, A., Ranganath, C., & Knight, R.T. (2005). Effects of unilateral prefrontal lesions on familiarity, recollection, and source memory. *The Journal of Neuroscience*, 25(36), 8333-8337.
- [147] Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annual Review of Psychology*, 55, 51-86.
- [148] Dujardin, K., Sockeel, P., Cabaret, M., De Sèze, J., & Vermersch, P. (2004). La BCcogSEP : une batterie courte d'évaluation des fonctions cognitives destinées aux patients souffrant de sclérose en plaques. *Revue Neurologique*, 160(1), 51-62.
- [149] Dusoir, H., Kapur, N., Byrnes, D.P., McKinstry, S., & Hoare, R.D. (1990). The role of diencephalic pathology in human memory disorder : evidence from a penetrating parasal brain injury. *Brain*, 113(6), 1695-1706.
- [150] Düyckaerts, C., Derouesne, C., Signoret, J.L., Gray, F., Escourolle, R., & Castaigne, P. (1985). Bilateral and limited amygdalohippocampal lesions causing a pure amnesic syndrome. *Annals of Neurology*, 18(3), 314-319.
- [151] Dymont, D.A., Ebers, G.C., & Dessa Sadovnick, A. (2004). Genetics of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 3(2), 104-110.
- [152] Eakin, D.K., & Smith, R. (2012). Retroactive interference effects in implicit memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 38(5), 1419-1424.
- [153] Ebers, G.C. (2008). Environmental factors and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(3), 268-277.
- [154] Edwards, S.G.M., Liu, C., & Blumhardt, L.D. (2001). Cognitive correlates of supratentorial atrophy on MRI in multiple sclerosis. *Acta neurologica scandinavica*, 104(4), 214-223.
- [155] Edwards, J.D., Hauser, R.A., O'Connor, M.L., Valdés, E.G., Zesiewicz, T.A., & Uc, E.Y. (2013). Randomized trial of cognitive speed of processing training in Parkinson disease. *Neurology*, 81(15), 1284-1290.
- [156] Ehrlé, N., Omigie, D., Saenz, A., Debouverie M., & Rumbach L. (2014). Short-Term Memory Impairment Sparing the Central Executive in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Journal of Neurology & Neurophysiology*, 5(202), 2.
- [157] Einarsson, U., Gottberg, K., Von Koch, L., Fredrikson, S., Ytterberg, C., Jin, Y.P., ... & Holmqvist, L.W. (2006). Cognitive and motor function in people with multiple sclerosis in Stockholm County. *Multiple sclerosis*, 12(3), 340-353.

- [158] Eldridge, L.L., Knowlton, B.J., Furmanski, C.S., Bookheimer, S.Y., & Engel, S.A. (2000). Remembering episodes: a selective role for the hippocampus during retrieval. *Nature Neuroscience*, 3(11), 1149-1152.
- [159] Eldridge, L.L., Engel, S.A., Zeineh, M.M., Bookheimer, S.Y., & Knowlton, B.J. (2005). A dissociation of encoding and retrieval processes in the human hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 25(13), 3280-3286.
- [160] Engelmann, M. (2009). Competition between two memory traces for long-term recognition memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 91(1), 58-65.
- [161] Erber, J.T., Botwinick, J., & Storandt, M. (1981). The impact of memory on age differences in digit symbol performance. *Journal of Gerontology*, 36(5), 586-590.
- [162] Ernst, A., Blanc, F., Voltzenlogel, V., de Seze, J., Chauvin, B., & Manning, L. (2013). Autobiographical memory in multiple sclerosis patients: Assessment and cognitive facilitation. *Neuropsychological Rehabilitation*, 23(2), 161-181.
- [163] Ernst, A., Blanc, F., de Seze, J., Sellal, F., Chauvin, B., & Manning, L. (2014). Impaired mental simulation of specific past and future personal events in non-depressed multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 345 (1-2), 68-74.
- [164] Eustache, F., Desgranges, B., & Messerli, P. (1996). Edouard Claparède, l'inconscient et la mémoire implicite. *Revue internationale de psychopathologie*, 23, 625-649.
- [165] Eustache, F., Desgranges, B., Petit-Taboué, M.C., de la Sayette, V., Piot, V., Sablé, C. et al. (1997). Transient global amnesia: implicit/explicit memory dissociation and PET assessment of brain perfusion and oxygen metabolism in the acute stage. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 63(3), 357-367.
- [166] Eustache, F., Desgranges, B., Laville, P., Guillery, B., Lalevee, C., Schaeffer, S., ... Viader, F. (1999). Episodic memory in transient global amnesia: encoding, storage, or retrieval deficit? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 66(2), 148-154.
- [167] Faglioni, P., Bertolani, L., Botti, C., & Merelli, E. (2000). Verbal learning strategies in patients with multiple sclerosis. *Cortex*, 36(2), 243-263.
- [168] Ferreira, M.L.B. (2010). Cognitive deficits in multiple sclerosis: a systematic review. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 68(4), 632-641.
- [169] Feuillet, L., Reuter, F., Audouin, B., Malikova, I., Barrau, K., Ali-Chérif, A., & Pelletier, J. (2007). Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 13(1), 124-127.

- [170] Fielding, J., Kilpatrick, T., Millist, L., & White, O. (2009). Antisaccade performance in patients with multiple sclerosis. *Cortex*, 45(7), 900-903.
- [171] Filippi, M., Alberoni, M., Martinelli, V., Sirabian, G., Bressi, S., Canal, N., & Comi, G. (1994). Influence of clinical variables on neuropsychological performance in multiple sclerosis. *European neurology*, 34(6), 324-328.
- [172] Filippi, M., & Rocca, M.A. (2008). Multiple sclerosis and allied white matter diseases. *Neurological Sciences*, 29(3), 319-322.
- [173] Filley, C.M., Heaton, R.K., Thompson, L.L., Nelson, L.M., & Franklin, G.M. (1990). Effects of disease course of neuropsychological functioning. In *Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis* (p. 136-148). New York: Oxford University Press Inc.
- [174] Fink, F., Eling, P., Rischkau, E., Beyer, N., Tomandl, B., Klein, J., & Hildebrandt, H. (2010). The association between California Verbal Learning performance and fibre impairment in multiple sclerosis: evidence from diffusion tensor imaging. *Multiple Sclerosis*, 16(3), 332-341.
- [175] Fisher, R.P., & Craik, F.I. (1977). Interaction between encoding and retrieval operations in cued recall. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*, 3(6), 701-711.
- [176] Fischer, J.S. (1988). Using the Wechsler Memory Scale-Revised to detect and characterize memory deficits in multiple sclerosis. *Clinical Neuropsychologist*, 2(2), 149-172.
- [177] Fisk, J.D., & Archibald, C.J. (2001). Limitations of the Paced Auditory Serial Addition test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(3), 363-372.
- [178] Fisniku, L.K., Chard, D.T., Jackson, J.S., Anderson, V.M., Altmann, D.R., Miszkiet, K.A., ... & Miller, D.H. (2008). Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 64(3), 247-254.
- [179] Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Davie, C.A., Kartsounis, L.D., Thompson, A.J., ... & Ron, M.A. (1997). Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain*, 120(1), 15-26.
- [180] Forn, C., Belenguer, A., Parcet-Ibars, M.A., & Avila, C. (2008). Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(7), 789-796.

- [181] Forn, C., Belenguer, A., Belloch, V., Sanjuan, A., Parcet, M. A., & Avila, C. (2011). Anatomical and functional differences between the paced auditory serial addition test and the symbol digit modalities test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(1), 42-50.
- [182] Franklin, G.M., Nelson, L.M., Filley, C.M., & Heaton, R.K. (1989). Cognitive loss in multiple sclerosis: case reports and review of the literature. *Archives of Neurology*, 46(2), 162-167.
- [183] Fuso, S.F., Callegaro, D., Pompéia, S., & Bueno, O.F. (2010). Working memory impairment in multiple sclerosis relapsing-remitting patients with episodic memory deficits. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 68(2), 205-211.
- [184] Gardiner, J.M., Ramponi, C., & Richardson-Klavehn, A. (1998). Experiences of remembering, knowing, and guessing. *Consciousness and Cognition*, 7(1), 1-26.
- [185] Gathercole, S.E., & Baddeley, A.D. (1993). Phonological working memory: A critical building block for reading development and vocabulary acquisition? *European Journal of Psychology of Education*, 8(3), 259-272.
- [186] Gaudino, E.A., Chiaravalloti, N.D., DeLuca, J., & Diamond, B.J. (2001). A comparison of memory performance in relapsing–remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology & Behavioral Neurology*, 14(1), 32-44.
- [187] Ge, Y., Law, M., & Grossman, R. I. (2005). Applications of diffusion tensor MR imaging in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1064(1), 202-219.
- [188] Genon, S., Collette, F., Moulin, C.J.A., Lekeu, F., Ali, M., Salmon, E., & Bastin, C. (2013). Verbal learning in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment: fine-grained acquisition and short-delay consolidation performance and neural correlates. *Neurobiology of Aging*, 34(2), 361-373.
- [189] Genova, H.M., Lengenfelder, J., Chiaravalloti, N.D., Moore, N.B., & DeLuca, J. (2012). Processing speed versus working memory: contributions to an information-processing task in multiple sclerosis. *Applied Neuropsychology Adult*, 19(2), 132-140.
- [190] Genova, H.M., DeLuca, J., Chiaravalloti, N., & Wylie, G. (2013). The relationship between executive functioning, processing speed, and white matter integrity in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35(6), 631-641.
- [191] Gerton, B.K., Brown, T.T., Meyer-Lindenberg, A., Kohn, P., Holt, J.L., Olsen, R.K., & Berman, K.F. (2004). Shared and distinct neurophysiological components of the digits forward

and backward tasks as revealed by functional neuroimaging. *Neuropsychologia*, 42(13), 1781-1787.

[192] Geurts, J.J., & Barkhof, F. (2008). Grey matter pathology in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(9), 841-851.

[193] Glanz, B.I., Healy, B.C., Rintell, D.J., Jaffin, S.K., Bakshi, R., & Weiner, H.L. (2010). The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 290(1), 75-79.

[194] Glisky, E.L., Rubin, S.R., & Davidson, P.S. (2001). Source memory in older adults: An encoding or retrieval problem? *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 27(5), 1131-1146.

[195] Glosser, G., Butters, N., & Kaplan, E. (1977). Visuo-perceptual processes in brain damaged patients on the Digit Symbol Substitution Test. *International Journal of Neurosciences*, 7(2), 59-66.

[196] Gmeindl, L., & Courtney, S.M. (2012). Deconstructing spatial working memory and attention deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 26(1), 57.

[197] Godefroy, O., Lhullier-Lamy, C., & Rousseaux, M. (2002). SRT lengthening: role of an alertness deficit in frontal damaged patients. *Neuropsychologia*, 40(13), 2234-2241.

[198] Godoy, J.F., Perez, M., Sanchez-Barrera, M.B., Muela, J.A., Mari-Beffa, P., & Puente, A. (1996). Recency effect in multiple sclerosis. *Applied neuropsychology*, 3(2), 93-96.

[199] Gosche, K.M., Mortimer, J.A., Smith, C.D., Markesbery, W.R., & Snowdon, D.A. (2002). Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology Findings from the Nun Study. *Neurology*, 58(10), 1476-1482.

[200] Goverover, Y., Hillary, F.G., Chiaravalloti, N., Arango-Lasprilla, J.C., & DeLuca, J. (2009). A functional application of the spacing effect to improve learning and memory in persons with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(5), 513-522.

[201] Goverover, Y., Basso, M., Wood, H., Chiaravalloti, N., & DeLuca, J. (2011). Examining the benefits of combining two learning strategies on recall of functional information in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(12), 1488-1497.

[202] Graf, P., & Schacter, D.L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 11(3), 501-518.

- [203] Graf, P., & Schacter, D.L. (1989). Unitization and grouping mediate dissociations in memory for new associations. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 15(5), 930-940.
- [204] Grafman, J., Rao, S., Bernardin, L., & Leo, G.J. (1991). Automatic memory processes in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 48(10), 1072-1075.
- [205] Grant, I., McDonald, W.I., Trimble, M.R., Smith, E., & Reed, R. (1984). Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 475(3), 250-255.
- [206] Grasby, P.M., Frith, C.D., Friston, K.J., Bench, C., Frackowiak, R.S., & Dolan, R.J. (1993). Functional mapping of brain areas implicated in auditory-verbal memory function. *Brain*, 116(1), 1-20.
- [207] Griffiths, S.Y., Yamamoto, A., Boudreau, V.G., Ross, L.K., Kozora, E., & Thornton, A.E. (2005). Memory interference in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(6), 737-746.
- [208] Grigsby, J., Kaye, K., & Busenbark, D. (1994). Alphanumeric sequencing: a report on a brief measure of information processing used among persons with multiple sclerosis. *Perceptual and motor skills*, 78(3), 883-887.
- [209] Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3(1), 13-36.
- [210] Gronwall, D.M. (1977). Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual & Motor Skills*, 44(2), 367-373.
- [211] Grossman, M., Armstrong, C., Onishi, K., Thompson, H., Schaefer, B., Robinson, K., ... & Silberberg, D. (1994). Patterns of cognitive impairment in relapsing-remitting and chronic progressive multiple sclerosis. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 7(3), 194-210.
- [212] Gunning-Dixon, F.M., Brickman, A.M., Cheng, J.C., & Alexopoulos, G.S. (2009). Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(2), 109-117.
- [213] Habib, R., Nyberg, L., & Tulving, E. (2003). Hemispheric asymmetries of memory: the HERA model revisited. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(6), 241-245.
- [214] Hackert, V.H., Den Heijer, T., Oudkerk, M., Koudstaal, P.J., Hofman, A., & Breteler, M.M.B. (2002). Hippocampal head size associated with verbal memory performance in non-demented elderly. *NeuroImage*, 17(3), 1365-1372.

- [215] Hanseeuw, B.J., Seron, X., & Ivanoiu, A. (2012). Increased sensitivity to proactive and retroactive interference in amnesic mild cognitive impairment: new insights. *Brain and Cognition*, 80(1), 104-110.
- [216] Hasselmo, M.E., & McClelland, J.L. (1999). Neural models of memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 9(2), 184-188.
- [217] Hauser, S.L., & Goodkin, D.E. (2001). Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. *Harrison's principle of internal medicine*, 2, 2452-2461.
- [218] Hauser, S.L. (2008). Multiple lessons for multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 359(17), 1838-1841.
- [219] Heaton, R.K., Nelson, L.M., Thompson, D.S., Burks, J.S., & Franklin, G.M. (1985). Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 53(1), 103-110.
- [220] Heesen, C., Schulz, K.H., Fiehler, J., Von der Mark, U., Otte, C., Jung, R., ... & Gold, S.M. (2010). Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(7), 1148-1155.
- [221] Henry, J.D., & Beatty, W.W. (2006). Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 44(7), 1166-1174.
- [222] Higginson, C.I., Arnett, P.A., & Voss, W.D. (2000). The ecological validity of clinical tests of memory and attention in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(3), 185-204.
- [223] Hildebrandt, H., Lanz, M., Hahn, H.K., Hoffmann, E., Schwarze, B., Schwendemann, G., & Kraus, J.A. (2007). Cognitive training in MS: effects and relation to brain atrophy. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 25(1), 33-43.
- [224] Hockley, W.E., & Cristi, C. (1996). Tests of encoding tradeoffs between item and associative information. *Memory & Cognition*, 24(2), 202-216.
- [225] Holdstock, J.S., Mayes, A.R., Roberts, N., Cezayirli, E., Isaac, C.L., O'reilly, R.C., & Norman, K. A. (2002). Under what conditions is recognition spared relative to recall after selective hippocampal damage in humans? *Hippocampus*, 12(3), 341-351.
- [226] Hughes, A.J., Denney, D.R., & Lynch, S.G. (2011). Reaction time and rapid serial processing measures of information processing speed in multiple sclerosis: Complexity, compounding, and augmentation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(6), 1113-1121.

- [227] Huijbregts, S.C., Kalkers, N.F., de Sonneville, L.M., de Groot, V., Reuling, I.E.W., & Polman, C.H. (2004). Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*, *63*(2), 335-339.
- [228] Huijbregts, S.C., Kalkers, N.F., de Sonneville, L.M., de Groot, V., & Polman, C.H. (2006). Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *Journal of the Neurological Sciences*, *245*(1), 187-194.
- [229] James, W. (1890). *The principles of psychology*. New York: Henry Holt.
- [230] Janculjak, D., Mubrin, Z., Brinar, V., & Spilich, G. (2002). Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *104*(3), 221-227.
- [231] Jennekens-Schinkel, A., Sanders, E.A.C.M., Lanser, J.B.K., & Van der Velde, E.A. (1988a). Reaction time in ambulant multiple sclerosis patients: Part I. Influence of prolonged cognitive effort. *Journal of the Neurological Sciences*, *85*(2), 173-186.
- [232] Jennekens-Schinkel, A., Sanders, E.A.C.M., Lanser, J.B.K., & Van der Velde, E.A. (1988b). Reaction time in ambulant multiple sclerosis patients: Part II. Influence of task complexity. *Journal of the Neurological Sciences*, *85*(2), 187-196.
- [233] Jennekens-Schinkel, A., Van der Velde, E.A., Sanders, E.A.C.M., & Lanser, J.B.K. (1990). Memory and learning in outpatients with quiescent multiple sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, *95*(3), 311-325.
- [234] Jing Yu, H.J., Christodoulou, C., Bhise, V., Greenblatt, D., Patel, Y., Serafin, D., ... & Wagshul, M.E. (2012). Multiple white matter tract abnormalities underlie cognitive impairment in RRMS. *NeuroImage*, *59*(4), 3713-3722.
- [235] Johnson, S.K., DeLuca, J., & Diamond, B.J. (1998). Memory dysfunction in fatiguing illness: Examining interference and distraction in short-term memory. *Cognitive Neuropsychiatry*, *3*(4), 269-285
- [236] Jonsson, A., Andresen, J., Storr, L., Tscherning, T., Soelberg Sørensen, P., & Ravnborg, M. (2006). Cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients: a 4-year follow-up study. *Journal of the Neurological Sciences*, *245*(1), 77-85.
- [237] Joy, S., Fein, D., Kaplan, E., & Freedman, M. (2001). Quantifying qualitative features of Block Design performance among healthy older adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *16*(2), 157-170.
- [238] Kapur, N., Millar, J., Colbourn, C., Abbott, P., Kennedy, P., & Docherty, T. (1997). Very long-term amnesia in association with temporal lobe epilepsy: evidence for multiple-stage consolidation processes. *Brain and Cognition*, *35*(1), 58-70.

- [239] Kenealy, P.M., Beaumont, G.J., Lintern, T., & Murrell, R. (2000). Autobiographical memory, depression and quality of life in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(1), 125-131.
- [240] Kennedy, K.M., & Raz, N. (2009). Aging white matter and cognition: differential effects of regional variations in diffusion properties on memory, executive functions, and speed. *Neuropsychologia*, 47(3), 916-927.
- [241] Kessler, H.R., Cohen, R.A., Lauer, K., & Kausch, D.F. (1992). The relationship between disability and memory dysfunction in multiple sclerosis. *International Journal of Neuroscience*, 62(1-2), 17-34.
- [242] Kiy, G., Lehmann, P., Hahn, H.K., Eling, P., Kastrup, A., & Hildebrandt, H. (2011). Decreased hippocampal volume, indirectly measured, is associated with depressive symptoms and consolidation deficits in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(9), 1088-1097.
- [243] Köhler, W. (1947). *Gestalt psychology*. New York: Liveright.
- [244] Kollndorfer, K., Krajnik, J., Woitek, R., Freiherr, J., Prayer, D., & Schöpf, V. (2013). Altered likelihood of brain activation in attention and working memory networks in patients with multiple sclerosis: An ALE meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2699-2708.
- [245] Koven, N.S., Cadden, M.H., Murali, S., & Ross, M.K. (2013). Vitamin D and Long-Term Memory in Multiple Sclerosis. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 26(3), 155-160.
- [246] Kraemer, H.C., Peabody, C.A., Tinklenberg, J.R., & Yesavage, J.A. (1983). Mathematical and empirical development of a test of memory for clinical and research use. *Psychological Bulletin*, 94(2), 367-380.
- [247] Kujala, P., Portin, R., Revonsuo, A., & Ruutiainen, J. (1995). Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 59(1), 77-82.
- [248] Kujala, P., Portin, R., & Ruutiainen, J. (1996). Memory deficits and early cognitive deterioration in MS. *Acta Neurologica Scandinavica*, 93(5), 329-335.
- [249] Kujala, P., Portin, R., & Ruutiainen, J. (1997). The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain*, 120(2), 289-297.
- [250] Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1452.

- [251] Kutzelnigg, A., Lucchinetti, C.F., Stadelmann, C., Brück, W., Rauschka, H., Bergmann, M., ... & Lassmann, H. (2005). Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*, 128(11), 2705-2712.
- [252] Laatu, S., Revonsuo, A., Hämäläinen, P., Ojanen, V., & Ruutiainen, J. (2001). Visual object recognition in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 185(2), 77-88.
- [253] Lafosse, J.M., Mitchell, S.M., Corboy, J.R., & Filley, C.M. (2013). The nature of verbal memory impairment in multiple sclerosis: a list-learning and meta-analytic study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(9), 995-1008.
- [254] Landro, N.I., Sletvold, H., & Celius, E.G. (2000). Memory functioning and emotional changes in early phase multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(1), 37-46.
- [255] Landro, N.I., Celius, E.G., & Sletvold, H. (2004). Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS). *Journal of the Neurological Sciences*, 217(2), 211-216.
- [256] Langdon, D.W., & Thompson, A.J. (1999). Multiple sclerosis: a preliminary study of selected variables affecting rehabilitation outcome. *Multiple Sclerosis*, 5(2), 94-100.
- [257] Langdon, D.W., Amato, M.P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., ... & Benedict, R.H. (2012). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis Journal*, 18(6), 891-898.
- [258] Langevin, S., Sauzéon, H., Tacconnat, L., & Bernard, N.K. (2009). Les fausses reconnaissances induites par les paradigmes DRM, MI et tâches dérivées. *Année Psychologique*, 109(4), 699-729.
- [259] Latchford, G., Morley, S., Peace, K., & Boyd, J. (1993). Implicit memory in multiple sclerosis. *Behavioural Neurology*, 6(3), 129-133.
- [260] Lavenex, P., & Amaral, D.G. (2000). Hippocampal-neocortical interaction: A hierarchy of associativity. *Hippocampus*, 10(4), 420-430.
- [261] Leavitt, V.M., Lengenfelder, J., Moore, N.B., Chiaravalloti, N.D., & DeLuca, J. (2011). The relative contributions of processing speed and cognitive load to working memory accuracy in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(5), 580-586.
- [262] Leavitt, V.M., Wylie, G., Krch, D., Chiaravalloti, N., DeLuca, J., & Sumowski, J.F. (2014). Does Slowed Processing Speed Account for Executive Deficits in Multiple Sclerosis? Evidence From Neuropsychological Performance and Structural Neuroimaging. *Rehabilitation Psychology*. Advance online publication. <http://dx.doi.org/10.1037/a0037517>

- [263] Leech, N.L., Barrett, K.C., & Morgan, G.A. (2008). *SPSS for Intermediate Statistics: Use and Interpretation*. New York: Psychology Press.
- [264] Lengenfelder, J., Bryant, D., Diamond, B.J., Kalmar, J.H., Moore, N.B., & DeLuca, J. (2006). Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *21*(3), 229-238.
- [265] Levy-Gigi, E., & Vakil, E. (2012). The dual effect of context on memory of related and unrelated themes: discrimination at encoding and cue at retrieval. *Memory*, *20*(7), 728-741.
- [266] Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological assessment* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- [267] Ling, N.D., & Selby, M.J. (1998). Assessment of memory in multiple sclerosis patients using the memory assessment scale. *Perceptual and Motor Skills*, *86*(3), 987-998.
- [268] Litvan, I., Grafman, J., Vendrell, P., Martinez, J.M., Junqué, C., Vendrell, J.M., & Barraquer-Bordas, J.L. (1988). Multiple memory deficits in patients with multiple sclerosis: exploring the working memory system. *Archives of Neurology*, *45*(6), 607-610.
- [269] Litvan, I., Grafman, J., Vendrell, P., & Martinez, J.M. (1988). Slowed information processing in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, *45*(3), 281-285.
- [270] Logie, R.H. (1995). *Visuo-spatial working memory*. UK: Lawrence Erlbaum Associates.
- [271] Lublin, F.D., & Reingold, S.C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey. *Neurology*, *46*(4), 907-911.
- [272] Lucchinetti, C., Bruck, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., & Lassmann, H. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions : implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology*, *47*, 707-717.
- [273] Lynch, S.G., Parmenter, B.A., & Denney, D.R. (2005). The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *11*(4), 469-476.
- [274] Lyon-Caen, O., Jouvent, R., Hauser, S., Chaunu, M.P., Benoit, N., Widlöcher, D., & Lhermitte, F. (1986). Cognitive function in recent onset demyelinating disease. *Archives of Neurology*, *43*(11), 1138-1141.
- [275] Mac Donald, W.I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H.P., Lublin, F.D., ... Wolinsky, J.S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis guidelines from the international Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, *50*(1), 121-127.

- [276] Macniven, J.A.B., Davis, C., Bradshaw, C.M., Szabadi, E., & Constantinescu, C.S. (2008). Stroop performance in multiple sclerosis: information processing, selective attention, or executive functioning? *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(5), 805-814.
- [277] Maggs F.G., & Palace J. (2004). The pathogenesis of multiple sclerosis: is it really a primary inflammatory process? *Multiple Sclerosis*, 10(3), 326-329.
- [278] Magnié, M.N., Bensa, C., Laloux, L., Bertogliati, C., Faure, S., & Lebrun, C. (2007). Intérêt des potentiels évoqués cognitifs dans la détection des troubles cognitifs précoces dans la sclérose en plaques. *Revue Neurologique*, 163(11), 1065-1074.
- [279] Mainero, C., Caramia, F., Pozzilli, C., Pisani, A., Pestalozza, I., Borriello, G., ... & Pantano, P. (2004). fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *Neuroimage*, 21(3), 858-867.
- [280] Mainero, C., Pantano, P., Caramia, F., & Pozzilli, C. (2006). Brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis: insights from functional MRI studies. *Journal of Neurological Sciences*, 245(1), 93-98.
- [281] Marié, R.M. & Defer, G.L. (2001). Mémoire et fonctions exécutives dans la sclérose en plaques : proposition d'une batterie adaptée et résultats préliminaires. *Revue Neurologique*, 157(4), 402-408.
- [282] Maurelli, M., Marchioni, E., Cerretano, R., Bosone, D., Bergamaschi, R., Citterio, A., ... & Savoldi, F. (1992). Neuropsychological assessment in MS: clinical, neurophysiological and neuroradiological relationships. *Acta Neurologica Scandinavica*, 86(2), 124-128.
- [283] Mayes, A.R., & Montaldi, D. (1999). The neuroimaging of long-term memory encoding processes. *Memory*, 7(5-6), 613-659.
- [284] Mayes, A.R., & Roberts, N. (2001). Theories of episodic memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 356(1413), 1395-1408.
- [285] Mayes, A.R., Holdstock, J.S., Isaac, C.L., Hunkin, N.M., & Roberts, N. (2002). Relative sparing of item recognition memory in a patient with adult-onset damage limited to the hippocampus. *Hippocampus*, 12(3), 325-340.
- [286] Mayes, A.R., Holdstock, J.S., Isaac, C.L., Montaldi, D., Grigor, J., Gummer, A., ... & Norman, K. A. (2004). Associative recognition in a patient with selective hippocampal lesions and relatively normal item recognition. *Hippocampus*, 14(6), 763-784.

- [287] McCarthy, M., Beaumont, J.G., Thompson, R., & Peacock, S. (2005). Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(6), 705-718.
- [288] McDaniel, M.A., & Kearney, E.M. (1984). Optimal learning strategies and their spontaneous use: The importance of task-appropriate processing. *Memory & Cognition*, 12(4), 361-373.
- [289] McIntosh-Michaelis, S.A., Roberts, M.H., Wilkinson, S.M., Diamond, I.D., McLellan, D.L., Martin, J.P., & Spackman, A.J. (1991). The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *British Journal of Clinical Psychology*, 30(4), 333-348.
- [290] Melcher, D., & Murphy, B. (2011). The role of semantic interference in limiting memory for the details of visual scenes. *Frontiers in Psychology*, 2(262), 1-9.
- [291] Melton, A.W. (1963). Implications of short-term memory for a general theory of memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 2(1), 1-21.
- [292] Mesaros, S., Rocca, M.A., Kacar, K., Kostic, J., Copetti, M., Stosic-Opincal, T., ... & Filippi, M. (2012). Diffusion tensor MRI tractography and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 78(13), 969-975.
- [293] Messina, S., & Patti, F. (2014). Gray Matters in Multiple Sclerosis: Cognitive Impairment and Structural MRI. *Multiple Sclerosis International*, 2014.
- [294] Messinis, L., Kosmidis, M.H., Lyros, E., & Papathanasopoulos, P. (2010). Assessment and rehabilitation of cognitive impairment in multiple sclerosis. *International Review of Psychiatry*, 22(1), 22-34.
- [295] Milberg, W.P., Hebben, N., & Kaplan, E. (2009). The Boston process approach to neuropsychological assessment. In *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders* (p. 65-86). New York: Oxford University Press.
- [296] Miller, G.A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, 63(2), 81-97.
- [297] Miller, R.R., & Matzel, L.D. (2006). Retrieval failure versus memory loss in experimental amnesia: definitions and processes. *Learning and Memory*, 13(5), 491-497.
- [298] Milner, B., Corkin, S. & Teuber, H-L. (1968). Further Analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M. *Neuropsychologia*, 6(3), 215-234.

- [299] Milner, B. (1971). Inter-hemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *British Medical Bulletin*, 27(3), 272-277.
- [300] Minden, S.L., Moes, E.J., Orav, J., Kaplan, E., & Reich, P. (1990). Memory impairment in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12(4), 566-586.
- [301] Mitchell, A.J., Benito-León, J., González, J.M.M., & Rivera-Navarro, J. (2005). Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *The Lancet Neurology*, 4(9), 556-566.
- [302] Montreuil M., & Derouesne C. (1991). Troubles intellectuels et thymiques dans la sclérose en plaques. *La Revue du Praticien*, 20, 1913-1918.
- [303] Morgen, K., Sammer, G., Courtney, S.M., Wolters, T., Melchior, H., Blecker, C.R., ... & Vaitl, D. (2006). Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *NeuroImage*, 30(3), 891-898.
- [304] Morgen, K., Sammer, G., Courtney, S.M., Wolters, T., Melchior, H., Blecker, C.R., ... & Vaitl, D. (2007). Distinct mechanisms of altered brain activation in patients with multiple sclerosis. *NeuroImage*, 37(3), 937-946.
- [305] Moulin, C.J., James, N., Freeman, J.E., & Jones, R.W. (2004). Deficient acquisition and consolidation: intertrial free recall performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(1), 1-10.
- [306] Moulin, C.J., Souchay, C., & Morris, R.G. (2013). The cognitive neuropsychology of recollection. *Cortex*, 49(6), 1445-1451.
- [307] Müller, S., Saur, R., Greve, B., Melms, A., Hautzinger, M., Fallgatter, A.J., & Leyhe, T. (2012). Recognition performance differentiates between elderly patients in the long term course of secondary progressive multiple sclerosis and amnesic mild cognitive impairment. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(6), 799-805.
- [308] Müller, S., Saur, R., Greve, B., Melms, A., Hautzinger, M., Fallgatter, A.J., & Leyhe, T. (2013). Similar autobiographical memory impairment in long-term secondary progressive multiple sclerosis and Alzheimer's disease. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(2), 225-232.
- [309] My-Van Au Duong, B.A., Boulanouar, K., Ibarrola, D., Malikova, I., Confort-Gouny, S., Celsis, P., ... & Ranjeva, J.P. (2005). Altered functional connectivity related to white matter changes inside the working memory network at the very early stage of MS. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 25(10), 1245-1253.
- [310] Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 217-227.

- [311] Naegele, B., Mazza, S., & Grenoble, C.D. (2003). *Test d'attention soutenue : PASAT modifié*. Adaptation française. Marseille : Solal.
- [312] Nicolas, S. (1992). Hermann Ebbinghaus et l'étude expérimentale de la mémoire humaine. *L'année psychologique*, 92(4), 527-544.
- [313] Nocentini, U., Pasqualetti, P., Bonavita, S., Buccafusca, M., De Caro, M.F., Farina, D., ... & Caltagirone, C. (2006). Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 12(1), 77-87.
- [314] Nolin, P. (1999). Analyses psychométriques de l'adaptation française du California Verbal Learning Test (CVLT). *Revue Québécoise*, 20(1), 43-60.
- [315] Noseworthy, J.H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., and Weinshenker, B.G. (2000). Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 343(13), 938-952.
- [316] O'Brien, A.R., Chiaravalloti, N., Goreover, Y., & DeLuca, J. (2008). Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 89(4), 761-769.
- [317] Olivares, T., Nieto, A., Sanchez, M.P., Wollmann, T., Hernandez, M.A., & Barroso, J. (2005). Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11(2), 191-197.
- [318] Orton S.M., Herrera B.M., Yee I.M., Valdar W., Ramagopalan S.V., Sadovnick A.D., & Ebers G.C. (2006). Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *The Lancet Neurology*, 5(11), 932-936.
- [319] Paivio, A., & Csapo, K. (1973). Picture superiority in free recall: Imagery or dual coding? *Cognitive psychology*, 5(2), 176-206.
- [320] Paivio, A. (1991). Dual coding theory: Retrospect and current status. *Canadian Journal of Psychology*, 45(3), 255-288.
- [321] Paller, K.A. (2009). Memory consolidation: systems. *Encyclopedia of neuroscience*, 741-749.
- [322] Panou, T., Simos, P., Mastorodemos, V., Fassarakis, C., & Plaitakis, A. (2009). Variables affecting memory deficits in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Internet Journal of Neurology*, 11(1).
- [323] Panou, T., Mastorodemos, V., Papadaki, E., Simos, P.G., & Plaitakis, A. (2012). Early signs of memory impairment among multiple sclerosis patients with clinically isolated syndrome. *Behavioural Neurology*, 25(4), 311-326.

- [324] Papadopoulou, A., Müller-Lenke, N., Naegelin, Y., Kalt, G., Bendfeldt, K., Kuster, P., ... & Penner, I.K. (2013). Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(10), 1290-1296.
- [325] Papathanasiou, A., Messinis, L., Georgiou, V.L., & Papathanasopoulos, P. (2014). Cognitive Impairment in Relapsing Remitting and Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patients: Efficacy of a Computerized Cognitive Screening Battery. *International Scholarly Research Notices. Volume 2014 (ID 151379)*, 1-7.
- [326] Papp, K. V., Kaplan, R.F., Springate, B., Moscufo, N., Wakefield, D.B., Guttmann, C.R., & Wolfson, L. (2014). Processing speed in normal aging: Effects of white matter hyperintensities and hippocampal volume loss. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 21(2), 197-213.
- [327] Parkin, A.J. (1997). *Memory and amnesia: An introduction*. Psychology Press.
- [328] Parmenter, B.A., Weinstock-Guttman, B., Garg, N., Munschauer, F., & Benedict, R.H. (2007). Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test. *Multiple Sclerosis*, 13(1), 52-57.
- [329] Patti, F. (2009). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 15(1), 2-8.
- [330] Paul, R.H., Beatty, W.W., Schneider, R., Blanco, C.R., & Hames, K.A. (1998). Cognitive and physical fatigue in multiple sclerosis: relations between self-report and objective performance. *Applied Neuropsychology*, 5(3), 143-148.
- [331] Pelletier, J., Benoit, N., Montreuil, M., & Habib, M. (2000). Troubles cognitifs et émotionnels dans la sclérose en plaques. Peut-on envisager une stratégie de prise en charge ? *Pathologie et biologie*, 48(2), 121-131.
- [332] Pelletier, J., Suchet, L., Witjas, T., Habib, M., Guttmann, C.R.G., Salamon, G., ... & Chérif, A.A. (2001). A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 58(1), 105-111.
- [333] Pelosi, L., Geesken, J.M., Holly, M., Hayward, M., & Blumhardt, L.D. (1997). Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain*, 120(11), 2039- 2058.
- [334] Penfield, W. and Milner, B. (1958). Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 79(5), 475-497.
- [335] Penfield, W., & Mathieson, G. (1974). An autopsy and a discussion of the role of the hippocampus in experiential recall. *Archives of Neurology*, 31(3), 145-154.

- [336] Penman, M.F. (1991). Assessing the prevalence of cognitive impairment in multiple sclerosis: implications for patient management. *Axone*, 13(2), 45-49.
- [337] Piras, M.R., Magnano, I., Canu, E.D.G., Paulus, K.S., Satta, W.M., Soddu, A., ... & Aiello, I. (2003). Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(7), 878-885.
- [338] Poitrenaud, J., Deweer, B., Kalafat, M., & Van der Linden, M. (2007). *Adaptation en langue française du California Verbal Learning Test. Manuel*. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- [339] Polman, C.H., Reingold, S.C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J.A., Filippi, M., ... & Wolinsky, J.S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2), 292-302.
- [340] Potagas, C., Giogkaraki, E., Koutsis, G., Mandellos, D., Tsirempolou, E., Sfagos, C., & Vassilopoulos, D. (2008). Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *Journal of the neurological sciences*, 267(1), 100-106.
- [341] Prakash, R.S., Snook, E.M., Lewis, J.M., Motl, R.W., & Kramer, A.F. (2008). Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis*, 14(9), 1250-1261.
- [342] Prat, A., & Antel, J. (2005). Pathogenesis of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 18(3), 225-230.
- [343] Press, G., Amaral, D., & Squire, L. (1989). Hippocampal abnormalities in amnesic patients revealed by high-resolution magnetic resonance imaging. *Nature*, 341(6237), 54-57.
- [344] Prull, M.W., Dawes, L.L.C., Martin III, A.M., Rosenberg, H.F., & Light, L.L. (2006). Recollection and familiarity in recognition memory: adult age differences and neuropsychological test correlates. *Psychology and aging*, 21(1), 107-118.
- [345] Pujol, J., Vendrell, P., Deus, J., Junqué, C., Bello, J., Martí-Vilalta, J. L., & Capdevila, A. (2001). The effect of medial frontal and posterior parietal demyelinating lesions on Stroop interference. *NeuroImage*, 13(1), 68-75.
- [346] Rachbauer, D., Kronbichler, M., Ropele, S., Enzinger, C., & Fazekas, F. (2006). Differences in cerebral activation patterns in idiopathic inflammatory demyelination using the paced visual serial addition task: An fMRI study. *Journal of Neurological Sciences*, 244(1), 11-16.

- [347] Randolph, J., Wishart, H., Saykin, A., McDonald, B., Schuschu, K., MacDonald, J., ... & Kasper, L. (2005). FLAIR lesion volume in multiple sclerosis: Relation to processing speed and verbal memory. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(2), 205-209.
- [348] Rao, S.M., Hammeke, T.A., McQuillen, M.P., Khatri, B.O., & Lloyd D. (1984). Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 41(6), 625-631.
- [349] Rao, SM. (1986). Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8(5), 503-542.
- [350] Rao, S.M., Aubin-Faubert, P.S., & Leo, G.J. (1989). Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11(4), 471-477.
- [351] Rao, S.M., Leo, G.J., & Aubin-Faubert, P.S. (1989). On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11(5), 699-712.
- [352] Rao, S. M. (1991). *A manual for the Brief, Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis*. New York: National Multiple Sclerosis Society.
- [353] Rao, S.M., Leo, G.J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41(5), 685-691.
- [354] Rao, S.M., Grafman, J., DiGiulio, D., Mittenberg, W., Bernardin, L., Leo, G.J., ... & Unverzagt, F. (1993). Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology*, 7(3), 364-374.
- [355] Rao, S.M., Reingold, S.C., Ron, M.A., Lyon-Caen, O., & Comi, G. (1993). Workshop on Neurobehavioral Disorders in Multiple Sclerosis. Diagnosis, underlying disease, natural history, and therapeutic intervention. *Archives of Neurology*, 50(6), 658-662.
- [356] Rao, S.M. (1995). Neuropsychology of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 8(3), 216-220.
- [357] Reed, H.B. (1918). Associative aids: I. Their relation to learning, retention, and other associations. *Psychological Review*, 25(2), 128-155.
- [358] Reicker, L.I., Tombaugh, T.N., Walker, L., & Freedman, M.S. (2007). Reaction time: An alternative method for assessing the effects of multiple sclerosis on information processing speed. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(5), 655-664.
- [359] Rémy, F., Mirrashed, F., Campbell, B., & Richter, W. (2005). Verbal episodic memory impairment in Alzheimer's disease: a combined structural and functional MRI study. *NeuroImage*, 25(1), 253-266.

- [360] Repovs, G., & Baddeley, A. (2006). The multi-component model of working memory: Explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*, 139(1), 5-21.
- [361] Reuter, F., Audoin, B., Rico, A., Malikova, I., Ranjeva, J. P., & Pelletier, J. (2009). Les troubles cognitifs. *Revue Neurologique*, 165(4), 113-122.
- [362] Richardson, J.T. (1978). Mental imagery and memory: Coding ability or coding preference? *Journal of Mental*, 2(1), 101-116.
- [363] Richardson, J.T., & Barry, C. (1985). The effects of minor closed head injury upon human memory: Further evidence on the role of mental imagery. *Cognitive Neuropsychology*, 2(2), 149-168.
- [364] Richardson, J.T. (1998). The availability and effectiveness of reported mediators in associative learning: A historical review and an experimental investigation. *Psychonomic Bulletin & Review*, 5(4), 597-614.
- [365] Roca, M., Torralva, T., Meli, F., Fiol, M., Calcagno, M.L., Carpintiero, S., ... & Correale, J. (2008). Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts. *Multiple Sclerosis*, 14(3), 364-369.
- [366] Roediger, H.L. (2000). Why retrieval is the key process in understanding human memory. In *Memory, consciousness and the brain: the Tallinn Conference* (p. 52-75). Philadelphia: Psychology Press.
- [367] Rogers, J.M., & Panegyres, P.K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience*, 14(10), 919-927.
- [368] Rosti-Otajärvi, E., Mäntynen, A., Koivisto, K., Huhtala, H., & Hämäläinen, P. (2013). Neuropsychological rehabilitation has beneficial effects on perceived cognitive deficits in multiple sclerosis during nine-month follow-up. *Journal of the Neurological Sciences*, 334(1), 154-160.
- [369] Rosti-Otajärvi, E., Ruutiainen, J., Huhtala, H., & Hämäläinen, P. (2014). Cognitive performance profile indifferent phenotypes of MS with cognitive complaints. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 3(4), 463-472.
- [370] Rovaris, M., Comi, G., & Filippi, M. (2006). MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction. *Journal of the Neurological Sciences*, 245(1), 111-116.

- [371] Ruchkin, D.S., Grafman, J., Krauss, G.L., Johnson, R., Canoune, H., & Ritter, W. (1994). Event related brain potential evidence for a verbal working memory deficit in multiple sclerosis. *Brain*, *117*(2), 289-305.
- [372] Ruet, A., Deloire, M., Charré-Morin, J., Hamel, D., & Brochet, B. (2013). Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology*, *80*(16), 1501-1508.
- [373] Ruff, R.M., & Allen, C.C. (1996). *Ruff 2 and 7 Selective Attention Test professional manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- [374] Ruggieri, R. M., Palermo, R., Vitello, G., Gennuso, M., Settiani, N., & Piccoli, F. (2003). Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS \leq 3.5. *Acta Neurologica Scandinavica*, *108*(5), 323-326.
- [375] Ryan, L., Clark, C.M., Klonoff, H., & Paty, D. (1993). Models of cognitive deficit and statistical hypotheses: Multiple sclerosis, an example. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *15*(4), 563-577.
- [376] Saenz, A., Bakchine, S., Stepanov, I., Omigie, D., & Ehrlé, N. (2014). Abnormal Long-Term Episodic Memory Profiles in Multiple Sclerosis? *Journal of Multiple Sclerosis*, *1*(1), 105.
- [377] Sanfilippo, M.P., Benedict, R.H., Weinstock-Guttman, B., & Bakshi, R. (2006). Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, *66*(5), 685-692.
- [378] Santiago, O., Guardia, J., Casado, V., Carmona, O., & Arbizu, T. (2007). Specificity of frontal dysfunctions in relapsing remitting multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *22*(5), 623-629.
- [379] Sartori, E., Belliard, S., Chevrier, C., Trebon, P., Chaperon, J., & Edan, G. (2006). De la psychométrie au handicap neuropsychologique dans la sclérose en plaques. Proposition d'une batterie de dépistage en langue française et facteurs de risques cognitifs. *Revue Neurologique*, *162*(5), 603-615.
- [380] Scarrabelotti, M. & Carroll, M. (1998). Awareness of remembering achieved through automatic and conscious processes in Multiple Sclerosis. *Brain and Cognition*, *38*(2), 183-201.
- [381] Scarrabelotti, M. & Carroll, M. (1999). Memory dissociation and metamemory in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, *37*(12), 1335-1350.
- [382] Schacter, D.L., Alpert, N.M., Savage, C.R., Rauch, S.L., & Albert, M.S. (1996). Conscious recollection and the human hippocampal formation: Evidence from positron emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *93*(1), 321-325.

- [383] Schulz, D., Kopp, B., Kunkel, A., & Faiss, J. (2006). Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253(8), 1002-1010.
- [384] Scott, B., Mishkin, M., & Yin, P. (2012). Monkeys have a limited form of short-term memory in audition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(30), 12237-12241.
- [385] Seinelä, A., Hämäläinen, P., Koivisto, M., & Ruutiainen, J. (2002). Conscious and unconscious uses of memory in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 198(1), 79-85.
- [386] Shallice, T., & Vallar, G. (1990). The impairment of auditory-verbal short-term storage. In *Neuropsychological impairments of short-term memory* (p. 11-53). New York: Cambridge University Press.
- [387] Sherry, D.F., & Schacter, D.L. (1987). The evolution of multiple memory systems. *Psychological review*, 94(4), 439-454.
- [388] Schmidt, M. (1996). *Rey Auditory Verbal Learning Test: A Handbook (RAVLT)*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- [389] Scoville, W., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 20(1), 11-21.
- [390] Shallice, T., & Warrington, E.K. (1970). Independent functioning of verbal memory stores: A neuropsychological study. *The Quarterly journal of experimental psychology*, 22(2), 261-273.
- [391] Shallice, T. (2002). Fractionation of the supervisory system. In *Principles of frontal lobe function* (p. 261-277). New York: Oxford University Press.
- [392] Sicotte, N.L., Kern, K.C., Giesser, B.S., Arshanapalli, A., Schultz, A., Montag, M., ... & Bookheimer, S.Y. (2008). Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis. *Brain*, 131(4), 1134-1141.
- [393] Signoret, J.L. (1991). *Batterie d'Efficienc Mnésique (BEM144)*. Paris: Editions Elsevier.
- [394] Simons, J.S., & Spiers, H.J. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(8), 637-648.
- [395] Smith, A. (1982). *Symbol Digits Modalities Test*. Los Angeles: Western Psychological Services.

- [396] Smith, C., Hale, L., Olson, K., & Schneiders, A.G. (2009). How does exercise influence fatigue in people with multiple sclerosis? *Disability & Rehabilitation*, 31(9), 685-692.
- [397] Smith, C., Hale, L.A., Olson, K., Baxter, D., & Schneiders, A.G. (2013). Healthcare provider beliefs about exercise and fatigue in people with multiple sclerosis. *Journal of Rehabilitation Research & Development*, 50(5), 733-744.
- [398] Snyder, P.J., Cappelleri, J.C., Archibald, C.J., & Fisk, J.D. (2001). Improved detection of differential information-processing speed deficits between two disease-course types of multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 15(4), 617-625.
- [399] Sperling, G. (1960). The information available in brief visual presentations. *Psychological monographs: General and applied*, 74(11), 1-29.
- [400] Sperling, R.A., Guttmann, C.R.G., Hohol, M.J., Warfield, S.K., Jakab, M., Parente, M., ... & Weiner, H.L. (2001). Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis. A longitudinal study. *Archives of Neurology*, 58(1), 115-121.
- [401] Spiers, H.J., Maguire, E.A., & Burgess, N. (2001). Hippocampal amnesia. *Neurocase*, 7(5), 357-382.
- [402] Squire, L.R., Ojemann, J.G., Miezin, F.M., Petersen, S.E., Videen, T.O., & Raichle, M.E. (1992). Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(5), 1837-1841.
- [403] Squire, L.R., Stark, C.E., & Clark, R.E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 279-306.
- [404] Staffen, W., Mair, A., Zauner, H., Unterrainer, J., Niederhofer, H., Kutzelnigg, A., ... & Ladurner, G. (2002). Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during attention task. *Brain*, 125(6), 1275-1282.
- [405] Stegen, S., Stepanov, I., Cookfair, D., Schwartz, E., Hojnacki, D., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R.H.B. (2010). Validity of the California Verbal Learning Test-II in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 24(2), 189-202.
- [406] Stern, C.E., Corkin, S., Gonzalez, R.G., Guimaraes, A.R., Baker, J.R., Jennings, P.J., ... & Rosen, B.R. (1996). The hippocampal formation participates in novel picture encoding: Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(16), 8660-8665.
- [407] Stoquart-ElSankari, S., Bottin, C., Roussel-Pieronne, M., & Godefroy, O. (2010). Motor and cognitive slowing in multiple sclerosis: An attentional deficit? *Clinical neurology and neurosurgery*, 112(3), 226-232.

- [408] Strober, L., Englert, J., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B., Rao, S., & Benedict, R.H.B. (2009). Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: Comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Multiple Sclerosis*, 15(9), 1077-1084.
- [409] Stuifbergen, A.K., Becker, H., Perez, F., Morison, J., Kullberg, V., & Todd, A. (2012). A randomized controlled trial of a cognitive rehabilitation intervention for persons with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation*, 26(10), 882-893.
- [410] Sumowski, J.F., Wylie, G.R., Chiaravalloti, N., & DeLuca, J. (2010). Intellectual enrichment lessens the effect of brain atrophy on learning and memory in multiple sclerosis. *Neurology*, 74(24), 1942-1945.
- [411] Sumowski, J.F., Chiaravalloti, N., & DeLuca, J. (2010). Retrieval practice improves memory in multiple sclerosis: clinical application of the testing effect. *Neuropsychology*, 24(2), 267-272.
- [412] Sumowski, J.F., Wylie, G.R., Leavitt, V.M., Chiaravalloti, N.D., & DeLuca, J. (2012). Default network activity is a sensitive and specific biomarker of memory in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(2), 199-208.
- [413] Sweet, L.H., Vanderhill, S.D., Jerskey, B.A., Gordon, N.M., Paul, R.H., & Cohen, R.A. (2010). Subvocal articulatory rehearsal during verbal working memory in multiple sclerosis. *Neurocase*, 16(5), 418-425.
- [414] Swick, D., Senkfor, A.J., & Van Petten, C. (2006). Source memory retrieval is affected by aging and prefrontal lesions: Behavioral and ERP evidence. *Brain Research*, 1107(1), 161-176.
- [415] Takeuchi, H., Taki, Y., Sassa, Y., Hashizume, H., Sekiguchi, A., Nagase, T., ... & Kawashima, R. (2012). Regional gray and white matter volume associated with Stroop interference: evidence from voxel-based morphometry. *NeuroImage*, 59(3), 2899-2907.
- [416] Taylor, E.M. (1959). *The appraisal of children with cerebral deficits*. Cambridge: Harvard University Press.
- [417] Thornton, A.E., & Raz, N. (1997). Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology*, 11(3), 357-366.
- [418] Thornton, A.E., Raz, N., & Tucker, K.A. (2002). Memory in multiple sclerosis: contextual encoding deficits. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 280-305.

- [419] Tinnefeld, M., Treitz, F.H., Haase, C.G., Wilhelm, H., Daum, I., & Faustmann, P.M. (2005). Attention and memory dysfunctions in mild multiple sclerosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 255(5), 319-326.
- [420] Tombaugh, T.N. (2006). A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(1), 53-76.
- [421] Tong, B.S., Yip, J.T., Lee, T.M., & Li, L.S. (2002). Frontal fluency and memory functioning among multiple sclerosis patients in Hong Kong. *Brain Injury*, 16(11), 987-995.
- [422] Trapp, B.D., Peterson, J., Ransohoff, R.M., Rudick, R., Mörk, S., & Bö, L. (1998). Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 338(5), 278-285.
- [423] Troyer, A.K., Fisk, J.D., Archibald, C.J., Ritvo, P.G., & Murray, T.J. (1996). Conceptual reasoning as a mediator of verbal recall in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18(2), 211-219.
- [424] Tulving, E. (1964). Intratrial and intertrial retention: Notes towards a theory of free recall verbal learning. *Psychological Review*, 71(3), 219-237.
- [425] Tulving, E., & Pearlstone, Z. (1966). Availability versus accessibility of information in memory for words. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 5(4), 381-391.
- [426] Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In *Organization of Memory* (p. 423). New York and London: Academic Press.
- [427] Tulving, E., & Thomson, D.M. (1973). Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological Review*, 80(5), 352-373.
- [428] Tulving, E., Le Voi, M.E., Routh, D.A., & Loftus, E. (1983). Ecphoric Processes in Episodic Memory [and discussion]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 302(1110), 361-370.
- [429] Tulving, E. (1985). Memory and consciousness. *Canadian Psychology*, 26(1), 1-12.
- [430] Tulving, E. (1985). How many memory systems are there? *American Psychologist*, 40(4), 385-398.
- [431] Tulving, E., Kapur, S., Craik, F.I., Moscovitch, M., & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(6), 2016-2020.
- [432] Tulving, E. (1995). Organization of memory: Quo vadis. In *The Cognitive Neurosciences* (p. 839-847). Cambridge: MIT Press.

- [433] Tulving, E. (2001). Episodic memory and common sense: how far apart? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 356(1413), 1505-1515.
- [434] Tulving, E. (2001). Does memory encoding exist? In *Perspectives on Human Memory and Cognitive Aging: Essays in Honour of Fergus Craik* (p. 6-27). New-York: Psychology Press.
- [435] Tulving, E. (2002). Chronesthesia: awareness of subjective time. In *Principles of frontal lobe functions* (p. 311-325). New York: Oxford University Press.
- [436] Vakil, E., & Blachstein, H. (1993). Rey auditory-verbal learning test: structure analysis. *Journal of Clinical Psychology*, 49(6), 883-890.
- [437] Van der Linden, M., Meulemans, T.H., Belleville, S., & Collette, F. (2000). L'évaluation des troubles de la mémoire. In X. Seron & M. Van der Linden (Eds.), *Traité de Neuropsychologie Clinique, Tome 1* (p. 275-300). Marseille: Solal.
- [438] Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., Adam, S., et les membres du GREMEM (2004). L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In : *L'évaluation des troubles de la mémoire: présentation de quatre tests de mémoire épisodique avec leur étalonnage* (p 25-48). Marseille : Solal.
- [439] Vanderploeg, R.D., Donnell, A.J., Belanger, H.G., & Curtiss, G. (2014). Consolidation deficits in traumatic brain injury: The core and residual verbal memory defect. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(1), 58-73.
- [440] Van Overschelde, J. P., Rawson, K. A., & Dunlosky, J. (2004). Category norms: An updated and expanded version of the norms. *Journal of Memory and Language*, 50(3), 289-335.
- [441] Velázquez-Cardoso, J., Marosi-Holczberger, E., Rodríguez-Agudelo, Y., Yañez-Tellez, G., & Chávez-Oliveros, M. (2014). Recall strategies for the verbal fluency test in patients with multiple sclerosis. *Neurología*, 29(3), 139-145.
- [442] Vilberg, K. L., Moosavi, R. F., & Rugg, M.D. (2006). The relationship between electrophysiological correlates of recollection and amount of information retrieved. *Brain Research*, 1122(1), 161-170.
- [443] Vitkovitch, M., Bishop, S., Dancy, C., & Richards, A. (2002). Stroop interference and negative priming in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 40(9), 1570-1576.

- [444] Wachowius, U., Talley, M., Silver, N., Heinze, H.J., & Sailer, M. (2005). Cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(1), 65-77.
- [445] Wang, Q., & Zhou, J. (2002). Retrieval and encoding of episodic memory in normal aging and patients with mild cognitive impairment. *Brain Research*, 924(1), 113-115.
- [446] Warner, R. (2012). Fatigue in multiple sclerosis: our evolving understanding of the concepts. *British Journal of Neuroscience Nursing*, 8(3), 113-121.
- [447] Wechsler, D. (1989). *Echelle d'intelligence de Wechsler pour adultes, forme révisée : WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale: manuel*. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- [448] Wechsler, D. (2001). *MEM-III : Echelle Clinique de mémoire de Wechsler*. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- [449] Wechsler, D. (2009). *WMS-IV: Wechsler Memory Scale-Administration and scoring manual*. San Antonio: Psychological Corporation.
- [450] Wechsler, D. (2012). *MEM-IV : Echelle clinique de mémoire de Wechsler- 4^{ème} Edition. Adaptation française*. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- [451] Weiner, H.L. (2004). Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Archives of Neurology*, 61(10), 1613-1615.
- [452] Wheeler, M.A., Stuss, D.T., & Tulving, E. (1997). Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and auto-noetic consciousness. *Psychological Bulletin*, 121(3), 331-354.
- [453] Whelan, R., Lonergan, R., Kiiski, H., Nolan, H., Kinsella, K., Hutchinson, M., ... & Reilly, R.B. (2010). Impaired information processing speed and attention allocation in multiple sclerosis patients versus controls: a high-density EEG study. *Journal of the Neurological Sciences*, 293(1), 45-50.
- [454] White, C.P., White, M.B., & Russell, C.S. (2008). Invisible and visible symptoms of multiple sclerosis: which are more predictive of health distress? *Journal of Neuroscience Nursing*, 40(2), 85-95.
- [455] White, K.G. (2012). Dissociation of short-term forgetting from the passage of time. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 38(1), 255-259.
- [456] Wilson, J.T., Scott, J.H., & Power, K.G. (1987). Developmental differences in the span of visual memory for pattern. *British Journal of Developmental Psychology*, 5(3), 249-255.

- [457] Wishart, H., & Sharpe, D. (1997). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: a quantitative review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(6), 810-824.
- [458] Woods, B.T., Schoene, W., & Kneisley, L. (1982). Are hippocampal lesions sufficient to cause lasting amnesia? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 45(3), 243-247.
- [460] Ylikoski, R., Ylikoski, A., Erkinjuntti, T., Sulkava, R., Raininko, R., & Tilvis, R. (1993). White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. *Archives of Neurology*, 50(8), 818-824.
- [461] Yonelinas, A.P. (2002). The nature of recollection and familiarity: A review of 30 years of research. *Journal of Memory and Language*, 46(3), 441-517.
- [462] Yonelinas, A.P., Otten, L.J., Shaw, K.N., & Rugg, M.D. (2005). Separating the brain regions involved in recollection and familiarity in recognition memory. *The Journal of Neuroscience*, 25(11), 3002-3008.
- [463] Yonelinas, A.P., & Parks, C.M. (2007). Receiver operating characteristics (ROCs) in recognition memory: a review. *Psychological bulletin*, 133(5), 800-832.
- [464] Zakzanis, K.K. (2000). Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(2), 115-136.
- [465] Zifko, U.A. (2004). Management of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Drugs*, 64(12), 1295-1304.
- [466] Zimmer, H.D., Mecklinger, A., & Lindenberger, U. (2006). Levels of binding: types, mechanisms, and functions of binding in remembering. In *Hubert Zimmer, Axel Mecklinger & Ulman Lindenberger (eds.), Handbook of Binding and Memory: Perspectives From Cognitive Neuroscience* (p. 3-24). Oxford : University Press.
- [467] Zivadinov, R., Sepcic, J., Nasuelli, D., De Masi, R., Bragadin, L.M., Tommasi, M.A., ... & Zorzon, M. (2001). A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 70(6), 773-780.
- [468] Zola-Morgan, S., Squire, L.R., & Amaral, D.G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 6(10), 2950-2967.

- ANNEXES -

Feuilles de cotation CVLT PARALLELE

RL 1 : Je vais vous lire une liste de mots à mémoriser. Ecoutez bien, car lorsque j’aurai fini, je vous demanderai de me dire autant de mots que vous le pourrez. **Leur ordre n’a aucune importance.** Vous devrez seulement dire autant de mots que vous le pourrez.

RL 2 : Je vais vous répéter la même liste. De nouveau, je vous demanderai de citer autant de mots que possible, dans n’importe quel ordre, **y compris ceux que vous avez déjà donnés.**

Liste 1	RL 1	G	RL 2	G	RL 3	G	RL 4	G	RL 5	G
Puzzle										
Saxophone										
Natation										
Saule										
Cymbales										
Palmier										
Athlétisme										
Yo-yo										
Poirier										
Orgue										
Poupée										
Ski										
Oranger										
Harmonica										
Lego										
Badminton										
Intrusions										
Nb corr										
Nb pers										
Nb intr										
Nb pers/intr										

Consignes pour la liste 2 : A présent, je vais vous lire une <u>nouvelle</u> liste de mots. Lorsque j'aurai fini, je vous demanderai de m'en dire autant que vous le pourrez, dans n'importe quel ordre.			RL6 : Maintenant, je voudrais que vous donniez le plus possible de mots de la première liste. C'est la liste que je vous ai lue plusieurs fois.			RC 6 : Dites-moi un maximum de mots de la première liste, qui sont des :		
Liste 2	Rappel	G	Liste 1	Rappel	G	Catégories liste 1		
Cuisinier			Puzzle			ARBRES	INSTRUMENTS	
Tambourin			Saxophone					
Guêpe			Natation					
Séquoia			Saule					
Contrebasse			Cymbales					
Scientifique			Palmier					
Pommier			Athlétisme					
Coccinelle			Yo-yo					
Sapin			Poirier			JOUETS	SPORTS	
Violoncelle			Orgue					
Asticot			Poupée					
Concierge			Ski					
Banjo			Oranger					
Moustique			Harmonica					
Cèdre			Lego					
Ingénieur			Badminton					
Intrusions			Intrusions			Intrusions		
Nb corr			Nb corr			Nb corr		
Nb pers			Nb pers			Nb pers		
Nb intr			Nb intr			Nb intr		
Nb pers/intr			Nb pers/intr			Nb pers/intr		

RLD : Tout à l'heure, je vous ai lu des listes de mots. Je voudrais que vous me redonniez le plus possible de mots de la première liste.			RCD : Dites-moi tous les mots de la première liste, qui étaient des :		
Liste 1	Rappel	G	Catégories liste 1		
Puzzle			ARBRES	INSTRUMENTS	
Saxophone					
Natation					
Saule					
Cymbale					
Palmier					
Athlétisme					
Yo-yo					
Poirier			JOUETS	SPORTS	
Orgue					
Poupée					
Ski					
Oranger					
Harmonica					
Lego					
Badminton					
Intrusions			Intrusions		
Score /16			Score /16		
Nb pers			Nb pers		
Nb intr			Nb intr		
Nb pers /intr			Nb pers /intr		

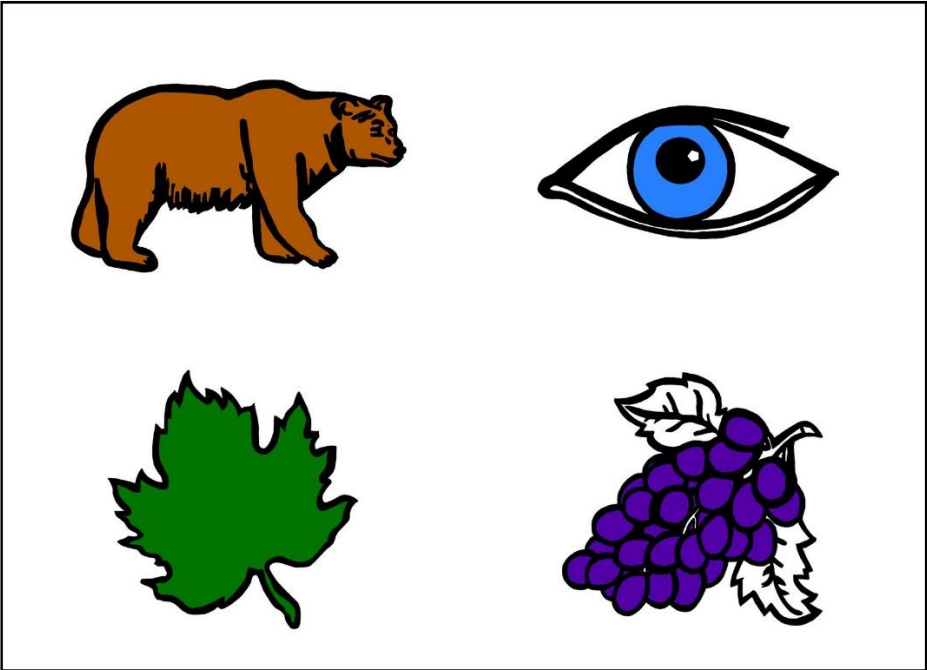
Reconnaissance à long terme CVLT PARALLELE : Je vais vous lire une longue liste de mots. Quand j'aurai lu chacun d'entre eux, dites "oui" si ce mot était dans la première liste et "non" s'il n'y était pas. Dans ce cas, vous devrez préciser s'il n'était pas du tout présent (∅) ou s'il était dans la seconde liste (2).

	Liste 1	Liste 2 partagée	Liste 2 non partagée	Prototypiques	Neutres	Phonétiques
Athlétisme						
Pommier						
Coccinelle						
Mystère						
Notation						
Erable						
Ski						
Table						
Pôle						
Puzzle						
Harmonica						
Scientifique						
Tambourin						
Orge						
Poirier						
Magazine						
Poupée						
Trousse						
Maillot						
Cymbale						
Miroir						
Football						
Orgue						
Moustique						
Palmier						
Scie						
Séquoia						
Badminton						
Bracelet						
Saule						
Natation						
Piano						
Mégot						
Saxophone						
Yo-yo						
Violoncelle						
Poignée						
Carrelage						
Lego						
Ingénieur						
Ballon						
Oranger						
Cabale						
Bougie						
Correctes :	/ 16	/ 4	/4	/4	/8	/8

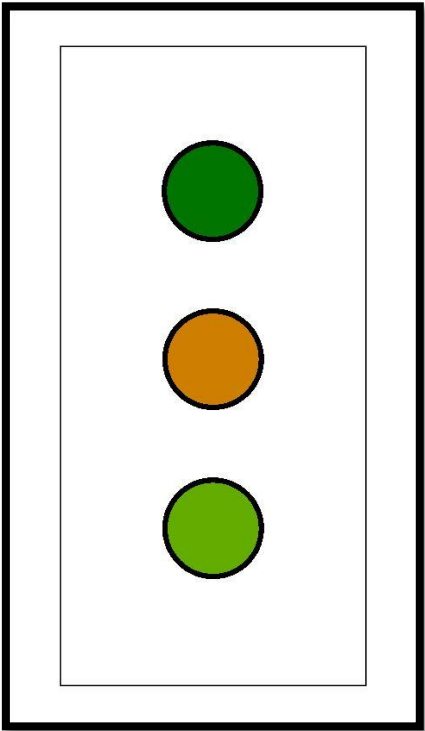
* Ex: ski "oui" : √ ; ski "non" : X (2 ou ∅) ; pommier "non" : √ (2 ou ∅) ; épicea "non" : √ (2 ou ∅)

Exemplaires issus de la Grober visuelle

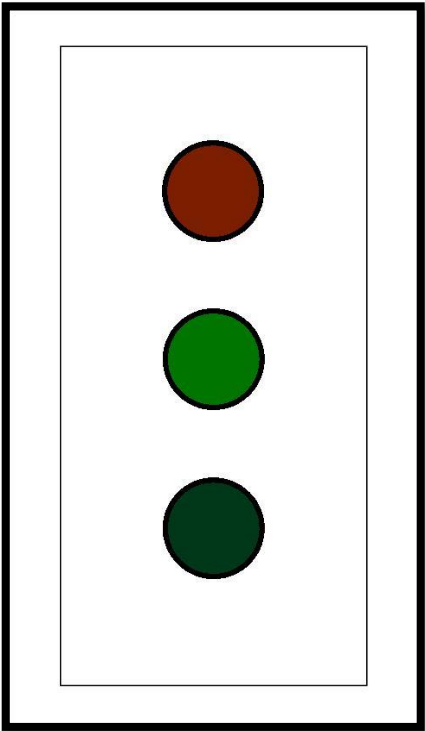
PLANCHE



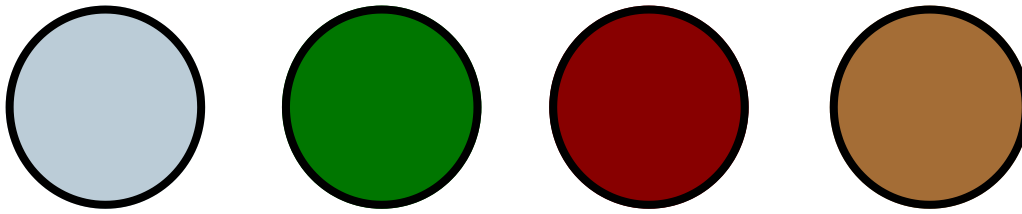
ESSAI 1 PHASE D'ENCODAGE
(feuille)



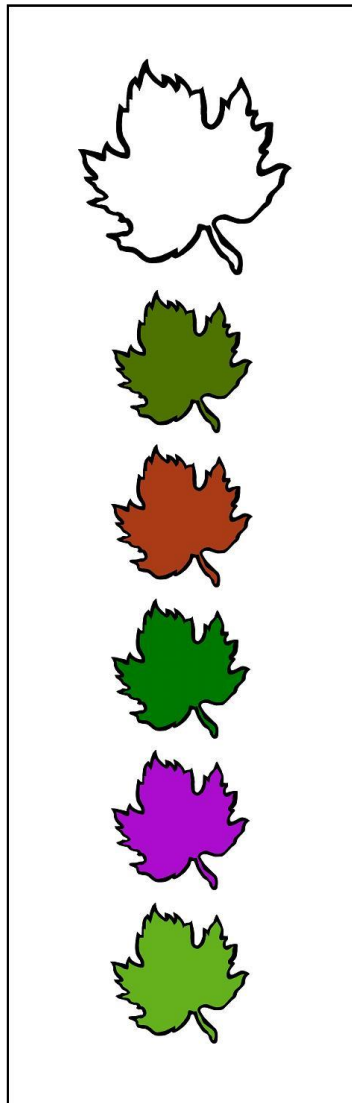
ESSAI 2 PHASE D'ENCODAGE
(feuille)



Condition de recollection : Exemples de pastilles (distracteurs et cibles)



Condition de familiarité : Exemple pour un item



Recognition of facial and musical emotions in Parkinson's disease

A. Saenz^a, A. Doé de Maigneville^b, A. Henry^{b,c}, S. de Labbey^b, S. Bakchine^b and N. Ehrlé^{a,b}

^aLaboratory of Functional Neurosciences and Pathologies EA4559, Lille; ^bNeurology Department, Reims Hospital, Reims; and

^cLaboratory of Psychopathology and Neuropsychology EA 2027, Paris 8 University, Saint-Denis, France

Keywords:

emotions, faces, music, Parkinson's disease, recognition

Received 12 June 2012

Accepted 15 October 2012

Background and purpose: Patients with amygdala lesions were found to be impaired in recognizing the fear emotion both from face and from music. In patients with Parkinson's disease (PD), impairment in recognition of emotions from facial expressions was reported for disgust, fear, sadness and anger, but no studies had yet investigated this population for the recognition of emotions from both face and music.

Methods: The ability to recognize basic universal emotions (fear, happiness and sadness) from both face and music was investigated in 24 medicated patients with PD and 24 healthy controls. The patient group was tested for language (verbal fluency tasks), memory (digit and spatial span), executive functions (Similarities and Picture Completion subtests of the WAIS III, Brixton and Stroop tests), visual attention (Bells test), and fulfilled self-assessment tests for anxiety and depression.

Results: Results showed that the PD group was significantly impaired for recognition of both fear and sadness emotions from facial expressions, whereas their performance in recognition of emotions from musical excerpts was not different from that of the control group. The scores of fear and sadness recognition from faces were neither correlated to scores in tests for executive and cognitive functions, nor to scores in self-assessment scales.

Conclusion: We attributed the observed dissociation to the modality (visual vs. auditory) of presentation and to the ecological value of the musical stimuli that we used. We discuss the relevance of our findings for the care of patients with PD.

Introduction

Emotion recognition is important for aesthetic pleasure, non-verbal communication and social relationships. For nearly two decades, the involvement of the basal ganglia in the recognition of basic facial emotions has been widely studied in patients with Parkinson's disease (PD) (see refs [1,2] for review). Most of the studies reported that the recognition of disgust and fear emotions were the most frequently impaired, followed by sadness and anger, whereas the recognition of happiness and surprise emotions seemed spared [3–16]. Patients with lesions to the amygdala showed impairment in emotional recognition from both face and music [17,18]. Results from both pathophysiological and neuroimaging studies suggested that a dysfunction of the amygdala could be responsible

for impairment in emotion recognition in patients with PD. Extranigral Lewy bodies were found in the amygdala in non-demented patients with PD [19–21]. Testing the same population, a deactivation of amygdala was shown during facial expression recognition [22,23]. Finally, a reduction in the volume of this limbic structure was reported in PD [16,24,25].

To our knowledge, only one study has assessed emotional recognition from music in patients with PD [26]. Stimuli were 32 musical excerpts from a classical repertoire selected for a specific emotional value (anger, fear, happiness or sadness). In comparison with the control group, patients with PD showed a marked impairment in recognition of fear, and to a lesser extent to anger, but no deficit in recognition of sadness and happiness. Van Tricht *et al.* [26] reported a positive correlation between the scores in recognition of fear from music and the scores in tests for the assessment of executive functions, which included the Mattis DRS, the Trail Making and the COWAT verbal fluency tests. In contrast, in most of the studies

Correspondence: N. Ehrlé, CHU de Reims, Service de neurologie, 45 rue Cognacq-Jay 51092 Reims Cedex, France (tel.: +00 33 3 26 78 39 64 03; fax: +00 33 3 26 78 43 19; e-mail: nehrle@chu-reims.fr).

conducted with patients with PD, the performance in emotional recognition from face was neither correlated with cognitive impairments nor with levels of anxiety [8,11] or depression (see refs [1,2] for a review) measured with self-assessment scales.

Hypotheses

Patients with PD and controls were administered an emotional recognition task from both face and music for three primary emotions: fear, happiness and sadness. We selected these three emotions because they have been reported to be the most consistently and universally recognized [27,28]. For the emotional recognition from face, we predicted an impairment in emotional recognition of sadness and a more severe impairment for fear. For emotional recognition from music, based on the results of the study conducted with patients with a lesioned amygdala, we hypothesized a selective impairment for the recognition of fear. We predicted the performance in emotional recognition from music, but not that from face, would correlate with the performance in tests for the assessment of executive functions.

Methods

This study was carried out with ethical approval (Reims CPPRB) and funded by a hospital grant: PHRC 2005-11081. Informed consent was obtained by all participants.

Participants

We recruited 24 medicated patients with PD (12 females; 12 males) in the Neurology Department from Reims Hospital and 24 healthy controls (HC; 11 females; 13 males). The patients with PD were selected using the following criteria: (i) they were ambulatory; (ii) the duration of the disease from first signs was at least 4 years; (iii) the severity of the disease was mild to moderate (Hoehn and Yahr stage < 4). All patients were medicated during the testing, taking either anticholinergics (9%) or dopaminergic agonists (65%) anti-parkinsonian medication ('on-state'). Nine patients were receiving an antidepressant. Exclusion criteria for the two groups were the presence of any relevant comorbidity (ongoing psychiatric episode, history of substance abuse or any other associated severe medical condition) and any sensory deficit (visual or auditory) that could interfere with testing. All participants were administered a gender identification task consisting of 10 face stimuli to control for prosopagnosia and impairment in visual acuity. The Mini-Men-

tal State Examination (MMSE) [29] and the Mattis Dementia Rating Scale (DRS) [30] were administered to the HC group to discard all suspicion of neurodegenerative disease. HC and PD groups were matched for age, years of education and gender. Sociodemographic data for the PD and HC groups, and neurological, cognitive and psychiatric characteristics for the patients with PD are reported in Table 1.

Materials and procedure

Cognitive tasks

To investigate the relationship between recognition of emotions and cognitive function, a series of tests were administered to the PD group: MMSE [29], Mattis DRS [30], Brixton test [31], digit and spatial span tests [32], verbal fluency tests (from letter and from semantic category) [33], Similarities and Picture Completion subtests of the WAIS III [34], Bells [35] and Stroop tests [36]. In order to investigate the relationship between recognition of emotions and anxiety, depression or apathy, the PD group fulfilled the Hospital Anxiety and Depression scale (HAD) [37] and the Lille Apathy Rating Scale (LARS) [38] (Table 2).

Emotional recognition tasks

The stimuli for recognition of emotions from facial expressions were adapted from the Pictures of Facial Affects [39]. A preliminary testing of an independent group of 155 control participants and 46 patients with multiple sclerosis revealed that the scores using the original stimuli in Ekman & Friesen's study were too low, particularly for the fear emotion [40]. To make

Table 1 Sociodemographic and clinical characteristics of patients with PD and HC participants

	HC group (F/M = 11/13) Mean (SD)	PD patients (F/M = 12/12) Mean (SD)	Mann-Whitney
Age (years)	61.42 (6.69)	63.83 (7.15)	$U = 217.5$, $P = 0.15$
Education (years)	11.17 (2.5)	9.96 (2.65)	$U = 214.5$, $P = 0.13$
Mini-Mental State Examination (≤ 30)	29.38 (0.71)	26.75 (2.4)	$U = 94.5$, $P < 0.0001^{**}$
Dementia Rating Scale (≤ 144)	141.79 (2.41)	135.21 (5.34)	$U = 69.5$, $P < 0.0001^{**}$
Disease duration (years)		8.58 (5.27)	
UPDRSIII (on medication)		18.62 (11.13)	
Hoehn & Yahr		2 (0.37)	

F/M, female/male; HC, healthy controls; PD, Parkinson's disease; SD, standard deviations.

Table 2 Percentages of patients with PD who obtained a score below 1.65 SD of the mean reported in norms, mean and SD in the PD group in the 12 neuropsychological tests

Neuropsychological tests	Percentage of patients with scores below 1.65 SD	Mean (SD)
Forward digit span	0	6.08 (1.02)
Backward digit span	62.5	4.25 (1.11)
Forward spatial span	16.67	5.65 (0.98)
Backward spatial span	33.33	4.65 (0.88)
Brixton spatial anticipation test (:55)	33.33	36.61 (7.96)
Phonemic fluency (R)	4.17	18.46 (7.91)
Category fluency (fruits)	4.17	19.5 (4.79)
Ruff Figural Fluency Test	20.83	54.13 (19.35)
Bells test (:35)	25	32.83 (2.74)
Pictures completion (WAIS-III, standard score/19)	25	8.29 (2.58)
Similarities (WAIS-III, standard score/19)	0	10.67 (1.9)
Stroop interference errors	8.3	2.71 (3.37)

the task easier, we produced hybrid faces all derived from one female face. For each emotion (fear, happiness and sadness), hybrid faces were created by using a morphing software (Morph 1.0) allowing variation of the level of emotional intensity, from full-blown expression (100% intensity) to neutral expression (0% intensity). For each emotion, we generated a continuum comprising 10 stimuli by increasing the level of intensity by 10%. The final stimuli set was composed of 30 black and white photographs. The 4 × 3 inches photographs were presented in a pseudo-random order (no more than two successive trials were of the same emotion type) on a 17 inches computer screen. Each trial consisted of a 5-s presentation of a face stimulus followed by the presentation on the screen of three labels. The participants were asked to produce orally the label that best described the facial expression shown on the screen. The testing session was preceded by a training phase including three trials. The participants were allowed to take as much time as they needed to make their decision and they received no feedback. The 155 HC and the 46 patients with multiple sclerosis, who were tested with both versions of test, obtained significantly higher scores in our version of the test than in the Ekman's test. In the present study, both the PD and the control group were tested using our adapted version only.

The stimuli for emotional recognition from music were selected from a corpus composed by Eric Jahyer (see ref. [41] for details). Six musical excerpts were selected for each emotion (fear, happiness and sadness). The 18 musical excerpts followed the rules of

the Western tonal system and used different musical styles proposed by the programme (rock, bluegrass, swing, pop). The average duration of the excerpts was 23.3 s (SD = 6.4 s). The happy excerpts were played at an average tempo (metronome marking) of 124 (range = 107–149), the sad excerpts at an average tempo of 114 (range = 89–152) and the fear excerpts at an average tempo of 106 (range = 89–120). Examples of stimuli for each emotion can be heard at <http://nca.recherche.univ-lille3.fr/index.php?page=auditory-examples>. The sound files were presented from a computer over two loudspeakers. The testing was preceded by two practice trials followed by the presentation of the 18 trials. In each trial, the sound file was immediately followed by the presentation of three labels (fear, happiness and sadness). The participant responded orally and the experimenter pressed the spacebar to go to the next stimulus.

Results

Analyses of the distributions of the data were not normal, henceforth we used two non-parametric tests: the Mann–Whitney and the Wilcoxon tests for simple comparisons; and the Spearman tests for correlations.

HC and PD groups were comparable for age (mean = 61.42 ± 6.7 years and 63.83 ± 7.1 years, respectively; $U = 217.5$, NS) and years of education (11.17 ± 2.5 and 9.96 ± 2.6; $U = 214.5$, $P = NS$). The PD group had lower scores (mean = 26.75 ± 2.4) than the HC group (mean = 29.38 ± 0.7) on the MMSE, and the difference was significant ($U = 94.5$, $P < 0.0001$). The scores in the DRS were also lower for the PD (mean = 135.21 ± 5.3) than for the HC group (mean = 141.79 ± 2.4), and the difference was also significant ($U = 69.5$, $P < 0.0001$).

Scores in the emotional recognition tasks

As illustrated in Fig 1, the scores of the PD group for emotional recognition from face were significantly lower than those obtained by the control group. A significant difference was obtained between HC and patients with PD for both fear (8 ± 1.8 and 5.83 ± 2.6, respectively; $U = 142$, $P = 0.003$) and sadness (8.13 ± 2.4 and 6.63 ± 2.6; $U = 180$, $P = 0.03$), whereas the difference between the HC (9.96 ± 0.2) and the patient group (9.83 ± 0.4) did not reach the significance level ($U = 252$, $P = 0.46$). There was no significant difference between low and high levels of emotional intensity in PD ($Z = -1.4$, $P = 0.15$). For both HC and patients with PD, a significant difference was shown between happiness and the two negative emotions (happiness vs. fear HC: $Z = -3.62$,

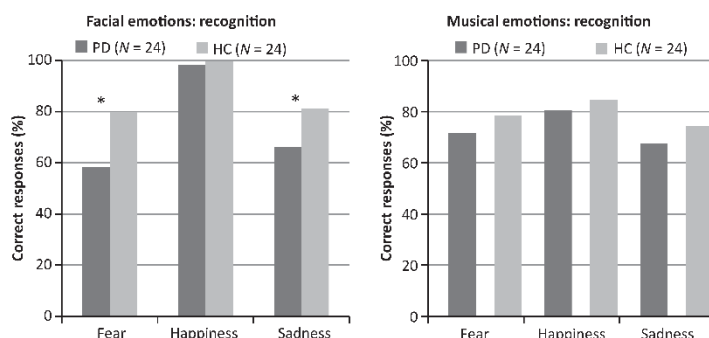


Figure 1 Percentage of correct responses in emotional recognition of fear, happiness and sadness from face and music in the Parkinson's disease (PD) and healthy controls (HC) groups.

$P = 0.0003$; PD: $Z = -4.06$, $P < 0.0001$; happiness vs. sadness HC: $Z = -3.62$, $P = 0.0003$; PD: $Z = -3.91$, $P < 0.0001$). No statistical difference appeared between the two negative emotions (HC: $Z = -0.59$, $P = 0.55$; PD: $Z = -1.4$, $P = 0.16$).

No significant group differences were found in the recognition of emotions from music stimuli ($U = 252$, NS for fear; $U = 264.5$, NS for happiness; $U = 240.5$, NS for sadness). Mean scores and SDs were 4.71 ± 0.8 in the HC group vs. 4.29 ± 1.4 in the PD group for fear emotion; 5.08 ± 0.83 in HC and 4.83 ± 1.1 in the PD group for happiness; and finally, 4.46 ± 1.1 in the HC group and 4.04 ± 1.3 in the PD group for sadness. For both HC and patients with PD, a significant difference was shown between happiness and sadness (HC: $Z = -2.2$, $P = 0.03$; PD: $Z = -2.44$, $P = 0.01$). No statistical difference appeared with fear (happiness vs. fear HC: $Z = -1.4$, $P = 0.16$; PD: $Z = -1.39$, $P = 0.16$; sadness vs. fear: HC: $Z = -1.16$, $P = 0.25$; PD: $Z = -5.69$, $P = 0.57$).

Correlations analyses

Only significant correlations ($P < 0.05$) explaining at least 20% of the total variance were considered, and Bonferroni corrections for multiple comparisons were applied. For both groups, no significant correlations were found between the variables gender, age, years of education, and the performance in the recognition tasks, neither from face nor music stimuli. The correlations between the scores in the recognition tasks and the scores to the MMSE and the DRS were not significant in either group. For the PD group, the correlations between the scores in the emotional recognition tasks and the scores in motor symptom severity

(UPDRSIII), disease duration, HAD, LARS, and tests assessing executive function were not significant. As for cognitive tests, only the correlation between the scores to the Brixton test and the scores in the emotion recognition task from face was significant ($R = 0.598$; $P = 0.005$), but this only when the scores for the three emotions were averaged. Spearman coefficients and P -values are reported in Table 3.

Discussion

The showing of a deficit in the recognition of fear and sadness emotions from face confirmed previous reports in medicated patients with PD [1,2]. The poor performance of the patients with PD for these two emotions was neither correlated with cognitive or executive functions, nor with depressive or anxious symptoms. The fact that both groups had better scores in the recognition of the happiness emotion from face stimuli is indicative of a difference in the levels of complexity across stimuli. The problem of matching the levels of complexity across facial emotions remains unresolved, and better performance for recognition of positive emotions from face stimuli is classically documented [1,2].

For the emotion recognition task from music, the results in the present study were not totally congruent with those reported in Van Trich *et al.*'s study [26], which reported impairment in the recognition of fear in patients with PD. In contrast, our findings revealed that patients with PD were unimpaired for all three emotions that were tested. This discrepancy in the findings could be explained by differences in the stimuli sets. Our musical stimuli were original scores, characterized by polyphony and 'middle-of-the-road

Table 3 Spearman coefficient values for correlations between the scores in the facial and musical emotion recognition tests and age, scores to the clinical tests, disease duration, scores in each of the 12 neuropsychological tests, and scores in the anxiety and depression self-assessment tests in patients with PD

	Facial emotions				Musical emotions			
	Fear	Happiness	Sadness	Total score	Fear	Happiness	Sadness	Total score
Age (years)	-0.070	-0.178	0.059	-0.255	-0.276	-0.014	-0.389	-0.35
Education (years)	0.335 ^{NS}	-0.025 ^{NS}	0.080 ^{NS}	0.269 ^{NS}	0.213 ^{NS}	0.351 ^{NS}	0.035 ^{NS}	0.204 ^{NS}
Mini-Mental State Examination (<i>r</i> 30)	0.181 ^{NS}	0.016 ^{NS}	0.429 ^{NS}	0.385 ^{NS}	0.165 ^{NS}	0.243 ^{NS}	0.233 ^{NS}	0.328 ^{NS}
Dementia Rating Scale (<i>r</i> 144)	0.134	-0.105	0.213	0.327	-0.071	0.242	0.000	0.118
Attention	0.015	0.056	0.074	0.158	0.140	0.038	0.047	0.130
Initiation	0.114	-0.049	0.152	0.278	-0.042	0.338	-0.161	0.103
Construction	-0.124	0.075	-0.025	0.108	-0.112	0.176	0.259	0.157
Concept	-0.028	-0.133	0.067	0.255	-0.164	0.080	0.214	0.089
Memory	0.165 ^{NS}	0.025 ^{NS}	0.154 ^{NS}	0.185 ^{NS}	-0.161 ^{NS}	0.091 ^{NS}	0.038 ^{NS}	0.020 ^{NS}
Disease duration (years)	0.166	0.081	0.024	0.173	0.175	0.393	0.026	0.318
UPDRSIII (on medication)	-0.122 ^{NS}	0.122 ^{NS}	0.113 ^{NS}	-0.100 ^{NS}	-0.418 ^{NS}	-0.311 ^{NS}	0.158 ^{NS}	-0.100 ^{NS}
Forward digit span	0.071 ^{NS}	0.269 ^{NS}	0.049 ^{NS}	0.229 ^{NS}	0.278 ^{NS}	0.122 ^{NS}	-0.041 ^{NS}	0.187 ^{NS}
Backward digit span	0.123 ^{NS}	-0.017 ^{NS}	0.287 ^{NS}	0.377 ^{NS}	0.295 ^{NS}	0.043 ^{NS}	-0.063 ^{NS}	0.196 ^{NS}
Forward spatial span	0.079 ^{NS}	0.259 ^{NS}	-0.026 ^{NS}	0.104 ^{NS}	-0.151 ^{NS}	0.198 ^{NS}	-0.220 ^{NS}	-0.021 ^{NS}
Backward spatial span	0.011 ^{NS}	0.394 ^{NS}	0.094 ^{NS}	0.024 ^{NS}	0.311 ^{NS}	0.007 ^{NS}	0.110 ^{NS}	0.218 ^{NS}
Brixton spatial anticipation test	0.348 ^{NS}	-0.312 ^{NS}	0.405 ^{NS}	0.598	0.047 ^{NS}	0.402 ^{NS}	0.182 ^{NS}	0.405 ^{NS}
				P = 0.005				
Phonemic fluency	0.308 ^{NS}	0.024 ^{NS}	0.404 ^{NS}	0.330 ^{NS}	0.208 ^{NS}	0.319 ^{NS}	0.037 ^{NS}	0.248 ^{NS}
Category fluency	0.150 ^{NS}	-0.065 ^{NS}	0.372 ^{NS}	0.334 ^{NS}	0.105 ^{NS}	-0.053 ^{NS}	0.209 ^{NS}	0.188 ^{NS}
Ruff Figural fluency test	0.099 ^{NS}	0.016 ^{NS}	0.111 ^{NS}	0.223 ^{NS}	0.106 ^{NS}	0.332 ^{NS}	0.258 ^{NS}	0.385 ^{NS}
Bells test	-0.344 ^{NS}	0.073 ^{NS}	-0.234 ^{NS}	-0.188 ^{NS}	-0.258 ^{NS}	0.319 ^{NS}	0.201 ^{NS}	0.155 ^{NS}
Pictures completion	0.169 ^{NS}	0.041 ^{NS}	0.355 ^{NS}	0.174 ^{NS}	0.067 ^{NS}	0.373 ^{NS}	-0.041 ^{NS}	0.278 ^{NS}
Similarities	0.303 ^{NS}	-0.074 ^{NS}	0.325 ^{NS}	0.300 ^{NS}	-0.018 ^{NS}	0.230 ^{NS}	-0.114 ^{NS}	0.055 ^{NS}
Stroop interference errors	-0.124 ^{NS}	-0.075 ^{NS}	-0.004 ^{NS}	-0.251 ^{NS}	-0.137 ^{NS}	-0.247 ^{NS}	-0.044 ^{NS}	-0.318 ^{NS}
Anxiety score(HAD)	0.064 ^{NS}	0.236 ^{NS}	-0.002 ^{NS}	0.019 ^{NS}	-0.029 ^{NS}	0.051 ^{NS}	0.381 ^{NS}	0.311 ^{NS}
Depression score (HAD)	0.072 ^{NS}	-0.147 ^{NS}	0.254 ^{NS}	0.238 ^{NS}	0.298 ^{NS}	0.019 ^{NS}	0.333 ^{NS}	0.318 ^{NS}

NS, non significant.

popular' aspect, contrasting with 'classical' music excerpts that were used in Van Tricht's study [26]. Even if these authors found no significant link between the musical background of patients with PD and the emotional results [26], classical music may require more attentional resources than popular music.

The most striking result in the present study was that the patients with PD, even those with severe cognitive impairments, were impaired in the recognition of fear and sadness emotions from face, but not from music stimuli. This dissociation contrasted with the performance of patients with amygdala lesions, who were impaired for emotional recognition both from face and music stimuli. Our findings were, however, consistent with the results of two previous studies [5,13] showing that patients with PD tested for emotional recognition from both face and speech prosody showed a selective impairment in emotion recognition from face. The selective impairment for emotion recognition from face in patients with PD suggests that this impairment more likely results from lesions to the basal ganglia, and/or from lesions to its connections

with the amygdala, rather than from lesions to the amygdala *per se*.

Because one face was used for the emotion recognition from face, whereas six music stimuli were used in the emotion recognition from music, one could argue that this difference may account for the better performance of patients with PD with music stimuli. Previous studies conducted by our team (unpublished data) in which we tested controls, as well as patients with multiple sclerosis, revealed that both controls and patients obtained better scores when tested with our version of the emotion recognition from face, using only one face, than when tested with the Ekman's test including multiple faces. It thus appears that the test used in the present study is easier than the Ekman's test. However, because the population of patients with PD had not been tested with both versions of the test, we cannot rule out the possibility that this specific population could be sensitive to the number of different stimuli used in the emotion recognition from face and from music. Finally, because both groups showed better scores in the recognition of happiness from face than from music stimuli, at

least, in the case of this emotion, the number of stimuli cannot account for the difference in performance.

The contrast in the performance for emotional recognition from face and music could also be accounted by the difference in the modality of presentation, which was visual for the face stimuli, and auditory for the music stimuli. As reported by Circelli *et al.* [42], recognition of facial emotion involves visual scanning patterns that are specific to faces. In the auditory modality, no studies have yet tested the specificity of emotion recognition from music in comparison to emotion recognition from speech prosody. Results in Kan *et al.* [5], Clark *et al.* [13], and findings of the present study all indicated a better performance for emotion recognition from auditory than visual stimuli. Another explanation could be that photographs are static whereas music stimuli are dynamic, in the sense that they vary over time. In HC, it has been previously reported that dynamic facial expression of emotion could enhance emotional feeling as compared with static stimuli, such as photographs [43]. Vicente *et al.* [44] reported that patients with PD, independently of the stage of the disease or the dopaminergic medication, were unimpaired in emotion recognition from emotional films. However, because the film stimuli were presented with a soundtrack, it is not possible to decide whether patients with PD were better with films because the stimuli were dynamic, or because the stimuli were bimodal.

In conclusion, our findings revealed impairment in emotional recognition from face in patients with PD that contrasted with unimpaired recognition for the same emotions from music stimuli.

Stimulation based on auditory rhythmic cues had been successfully utilized by clinicians to improve walking speed, movement and speech motor control in patients with PD [45–47]. The increase in walking speed of patients with PD following auditory stimulation was not observed when the clinicians used visual stimulation [45]. Music conveys intense emotions and was shown to have positive effects on dopaminergic activity (see ref. [48] for review). Findings of the present study suggest that musicotherapy may be used in patients with PD as a non-pharmacological approach to depressive and anxious symptoms.

Acknowledgments

We thank Professor Renée Béland and Eveline Gervais for their helpful comments. This study was supported by a grant from 'Agence Nationale pour la Recherche' of the French Ministry of Research (project no NT05-3_45987) to Séverine Samson.

Disclosure of conflict of interest

The authors declare no financial or other conflict of interests.

References

1. Assogna F, Pontieri FE, Caltagirone C, Spalletta G. The recognition of facial emotion expressions in Parkinson's disease. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; **18**: 835–848.
2. Gray HM, Tickle-Degnen L. A meta-analysis of performance on emotion recognition tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 2010; **24**: 176–191.
3. Maddeley P, Ellis AW, Mindham RHS. Facial expressions and Parkinson's disease. *Behav Neurol* 1995; **8**: 115–119.
4. Adolphs R, Schul R, Tranel D. Intact recognition of facial emotion in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 1998; **12**: 253–258.
5. Kan Y, Kawamura M, Hasegawa Y, Mochizuki S, Nakamura K. Recognition of emotion from facial, prosodic and written verbal stimuli in Parkinson's disease. *Cortex* 2002; **38**: 623–630.
6. Sprengelmeyer R, Young AW, Mahn K, *et al.* Facial expression recognition in people with medicated and unmedicated Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003; **41**: 1047–1057.
7. Yip J, Lee T, Ito S, Tsang K, Li L. Emotion recognition in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; **18**: 1115–1122.
8. Dujardin K, Blairy S, Defebvre L, *et al.* Deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2004; **42**: 239–250.
9. Pell MD, Leonard CL. Facial expression decoding in early Parkinson's disease. *Cogn Brain Res* 2005; **23**: 327–340.
10. Suzuki A, Hoshino T, Shigemasu K, Kawamura M. Disgust-specific impairment of facial expression recognition in Parkinson's disease. *Brain* 2006; **129**: 707–717.
11. Lawrence AD, Goerendt IK, Brooks DJ. Impaired recognition of facial expressions of anger in Parkinson's disease patients acutely withdrawn from dopamine replacement therapy. *Neuropsychologia* 2007; **45**: 65–74.
12. Ariatti A, Benuzzi F, Nichelli P. Recognition of emotions from visual and prosodic cues in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2008; **29**: 219–227.
13. Clark US, Nearing S, Cronin-Golomb. Specific impairments in the recognition of emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2008; **46**: 2300–2309.
14. Cohen H, Gagné MH, Hess U, Pourcher E. Emotion and object processing in Parkinson's disease. *Brain Cogn* 2010; **72**: 457–463.
15. Narme P, Bonnet AM, Dubois B, Chaby L. Understanding facial emotion perception in Parkinson's disease: the role of configural processing. *Neuropsychologia* 2011; **49**: 3295–3302.
16. Baggio HC, Segura B, Ibarretxe-Bilbao N, *et al.* Structural correlates of facial emotion recognition deficits in Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia* 2012; **50**: 2121–2128.
17. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. Impaired recognition of emotion in facial expressions

- following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 1994; **372**: 669–672.
18. Sato W, Kubota Y, Okada T, Murai T, Yoshikawa S, Sengoku A. Seeing happy emotion in fearful and angry faces: qualitative analysis of facial expression recognition in a bilateral amygdala-damaged patient. *Cortex* 2002; **38**: 727–742.
 19. Harding A, Stimson E, Henderson J, Halliday G. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain* 2002; **125**: 2431–2445.
 20. Tsuboi Y, Dickson D. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: are they different? *Parkinsonism Relat Disord* 2005; **11**: 47–51.
 21. Papapetropoulos S, McCorquodale D, Gonzalez J, Jean-Gilles L, Mash D. Cortical and amygdalar Lewy body burden in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; **12**: 253–256.
 22. Bouchard T, Malykhin N, Wayne Martin WR, et al. Age and dementia-associated atrophy predominates in the hippocampal head and amygdala in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2008; **29**: 1027–1039.
 23. Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Tolosa E, et al. Neuroanatomical correlates of impaired decision-making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2009; **30**: 1162–1171.
 24. Yoshimura N, Kawamura M, Masaoka Y, Homma I. The amygdala of patients with Parkinson's disease is silent in response to fearful facial expressions. *Neuroscience* 2005; **131**: 523–534.
 25. Kawamura M, Kobayakawa M. Emotional impairment in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; **15**: 47–52.
 26. Van Tricht M, Smeding H, Speelman J, Schmand B. Impaired emotion recognition in music in Parkinson's disease. *Brain Cogn* 2010; **74**: 58–65.
 27. Ekman P, Sorenson ER, Friesen WV. Pan-cultural elements in facial displays of emotion. *Science* 1969; **4**: 86–88.
 28. Fritz T, Jentschke S, Gosselin N, et al. Universal recognition of three basic emotions in music. *Curr Biol* 2009; **19**: 573–576.
 29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; **12**: 189–198.
 30. Mattis S. Dementia rating scale. In: Karasu TB, Bellak L, eds. *Geriatric Psychiatry. A Handbook for Psychiatrists and Primary Care Physicians*. New York: Grune and Stratton, 1976: 108–121.
 31. Burgess PW, Shallice T. *The Hayling and Brixton Test. Test Manual*. Bury St Edmunds, UK: Thames Valley Test Company, 1997.
 32. Kohs SC. The block-design test. *J Exp Psychol* 1920; **3**: 357–376.
 33. Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux: performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude. *Acta Neurol Belg* 1990; **90**: 207–217.
 34. Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale—Third Edition*. San Antonio: The Psychological Corporation, 1997.
 35. Gauthier L, Deahut F, Joannette Y. The Bells test: a qualitative and quantitative test for visual neglect. *Int J Clin Neuropsychol* 1989; **11**: 49–54.
 36. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; **18**: 643–662.
 37. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; **67**: 361–370.
 38. Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Denève C, Destée A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**: 579–584.
 39. Ekman P, Friesen WV. *Pictures of Facial Affect*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press, 1976.
 40. Ehrlic N, Henry A, Pesa A, Bakchine S. Présentation d'une batterie d'évaluation des fonctions sociocognitives chez des patients atteints d'affections neurologiques. Application dans la démence frontale. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2011; **9**: 117–128.
 41. Dellacherie D, Ehrlic N, Samson S. Is the neutral condition relevant to study musical emotion in patients? *Music Percept* 2008; **25**: 285–294.
 42. Circelli KS, Clark US, Cronin-Golomb A. Visual scanning patterns and executive function in relation to facial emotion recognition in aging. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2012; [Epub ahead of print].
 43. Yoshikawa S, Sato W. Enhanced perceptual, emotional, and motor processing in response to dynamic facial expressions of emotion. *Jpn Psychol Res* 2006; **48**: 213–222.
 44. Vicente S, Péron J, Biseul I, et al. Subjective emotional experience at different stages of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2011; **310**: 241–247.
 45. Lim I, Van Wegen E, De Goede C, et al. Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Rehabil* 2005; **19**: 695–713.
 46. Thaut ML, McIntosh KW, McIntosh GC, Hoemberg V. Auditory rhythmicity enhances movement and speech motor control in patients with Parkinson's disease. *Funct Neurol* 2001; **16**: 163–172.
 47. De Dreu MJ, van der Wilk ASD, Poppe E, Kwakkel G, Van Wegen EEH. Rehabilitation, exercise therapy and music in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of the effects of music-based movement therapy on walking ability, balance and quality of life. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; **18**: 104–119.
 48. Koelsch S. Towards a neural basis of music-evoked emotions. *Trends in Cogn Sci* 2010; **14**: 131–137.